

ÜBER

3-AMINOTHIOPHENCARBONSÄURE-(2)-ESTER

von

KARL-HEINZ BÜTTNER

aus Nürnberg

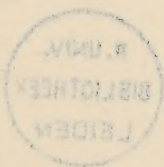
Erlangen - Nürnberg 1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über

3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester



Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Karl-Heinz Büttner
aus Nürnberg



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: **17. MAI 1961**

Dekan: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.H.FieBelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann
danke ich aufrichtig für die Anregung
zu dieser Arbeit und für die freundliche
Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung	1
Theoretischer Teil	
Einleitung	4
I. <u>Reaktionen der Thioglykolsäure bzw. ihres Methylesters mit Nitrilen bei Gegenwart saurerer Katalysatoren.</u>	11
1) Blausäure, Acetonitril, Benzonitril, Benzylcyanid	12
2) Dicyan, Malonsäuredinitril, Cyanessigsäuremethylester, ω -Cyanacetophenon, α -Benzoylbenzylcyanid	13
3) Benzoylcyanid, α -Formylbenzylcyanid, α -Acetylbenzylcyanid, 2-Cyancyclopentanon, 4-Cyanthiophanon-(3)	14
II. <u>Cyclisierung bzw. Hydrolyse von Anlagerungsverbindungen der Thioglykolsäure an Nitrile.</u>	
1) Phenylacetyl-(carbomethoxymethyl)-sulfid, 2-Cyanmethyl-, 2-Carbomethoxymethyl- und 2-Benzoylmethyl- Δ_2 -Thiazolinon-(4).	19
2) Tabelle I, Eigenschaften der Δ_2 -Thiazolinone-(4)	21
3) 4-Phenyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester	22
4) 4-Amino-2',5'-dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thiophencarbonsäure-(5)-methylester.	23
III. <u>Darstellung von α-substituierten α,β-Dichlornitrilen</u>	24
Tabelle II, α -substituierte α,β -Dichlornitrile	27

IV. Umsetzungen von Thioglykolsäuremethylester mit α -substituierten α,β -Dichlornitrilen und Darstellung von 4-Methyl- und 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

1) Reaktionsschema	28
2) 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester	30
3) 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester	31
4) Versuche zur Umsetzung von α -Phenyl- α,β -dichlorbuttersäurenitril, α -Methyl- α,β -dichlordihydrozimtsäurenitril und 1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan.	32

V. Eigenschaften und Reaktionen der dargestellten 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

1) Tabelle III, 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester	33
2) N-Acylderivate, Tabelle IV, 3-Acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester	34
3) Verseifung zu Carbonsäuren,	35
Tabelle V, 3-Aminothiophencarbonsäuren-(2)	36
4) Decarboxylierung zu Aminothiophenen	37
Tabelle VI, 3-Aminothiophene u. N-Acetylderivate	38
5) Kondensation zu Dithienylaminen	38
Tabelle VII, 3,3'-Dithienylamine	39
6) Diazotierung und Kupplung	39
7) Nitrierung	40
I.R.-Spektren der Acetaminothiophencarbonsäureester	43
" " der nitrierten " " "	44
Tabelle VIII, Übersicht der Banden	45
Tabelle IX, Absorptionen der C-NO ₂ Valenz	47
9) Reduktion der Nitroverbindungen und Darstellung von 3-Methyl-5-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester	48

VI. Umsetzungen von Mercaptoaceton und Mercaptoacetaldehyd mit α,β -Dichlornitrilen.

1) Reaktionsschema	50
2) Darstellung von Zwischenprodukten der "Eintopfsynthese"	51
Tabelle X, β -Cyan- β -chloräthyl-(acetonyl)-sulfide	52
3) 3-Amino-2-acetylthiophene	52
4) 3-Aminothiophen-2-aldehyd	53

VII. Eigenschaften und Reaktionen der 3-Amino-2-acetylthiophene.

1) Tabelle XI, 3-Amino-2-acetylthiophene	54
2) N-Acylderivate, Diazotierung und Kupplung	55
Tabelle XII, Derivate der 3-Amino-2-acylthiophene	56

Experimenteller Teil

I. <u>Hinweise zur Darstellung von Ausgangsstoffen</u>	57
Thioglykolsäuremethylester	57
Thionylchlorid	57
Amalgamiertes Aluminium	57
Methanolfreies Natriummethylat	58
2-Cyancyclopentanon-(1)	58
1-Cyancyclohexen-(1,2)	58
α -Phenylcrotonnitril	59
α -Methylzimtsäurenitril	59
α -Formyl-, α -Acetyl- und α -Benzoylbenzylcyanid	60
2,5-Dihydroxydithian-(1,4)	60
3,6-Dimethyl-2,5-dihydroxydithian-(1,4)	61
3-Methyl-5-nitrothiophencarbonsäure-(2)-methylester	61
α,β -Dichlorpropionitril, α,β -Dichlorbuttersäurenitril und α,β -Dichlordihydrozimtsäurenitril	61

II. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen.

Immoniumchlorid des (α -Imino- β -phenyl-äthyl)-(carboxymethyl)-sulfids (III)	62
Immoniumchlorid des (α -Imino- β -cyan-äthyl)-(carboxymethyl)-sulfids (IV)	62
Immoniumchlorid des (α -Imino- β -carbomethoxy-äthyl)-carboxymethyl)-sulfids (V)	63
Immoniumchlorid des (α -Imino- β -benzoyl-äthyl)-(carboxymethyl)sulfids (VI)	63
α, α -Bis-(carboxymethylmercapto)-benzoylameisensäurenitril (VII)	63
(β -Cyan- β -phenyl-äthylen)-(carboxymethyl)-sulfid (VIII)	64
p-Bromphenacyl-ester von VIII (XXII)	65
Phenacyl-ester von VIII (XXIII)	65
(β -Phenyl- β -cyan- α -methyl- α -hydroxyäthyl)-(carboxymethyl)-sulfid (IX)	66
1-Carboxymethylmercaptocyclopenten-(1,2)-carbonsäure-(2)-amid	66
4-Cyanthiophanon-(3) (XV)	67
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XV (XVII)	68
3-Carboxymethylmercapto-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (XVI)	68
Phenylthioessigsäure-S-(carboxymethyl)-ester (XVIII)	69
2-Cyanmethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) (XIX)	69
2-Carbomethoxymethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) (XX)	70
2-Phenacyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) (XXI)	70
4-Phenyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXV)	71
4-Phenyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVIII)	72
3-Carbomethoxymethylmercapto-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (XXVI)	73
4-Amino-2',5'-dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thiophencarbonsäure-(5)-methylester (XXVII)	73

4-Acetamino-2,5'-dihydrothiopheno-(3,4': 2,3)-thiophen-carbonsäure-(5)-methylester (XL)	74
α , β -Dichlorisobuttersäurenitril (XXIX)	74
α -Methyl- α , β -dichlorisobuttersäurenitril (XXX)	75
α -Phenyl- α , β -dichlorobuttersäurenitril (XXXI)	76
α -Methyl- α , β -dichlordihydrozimtsäurenitril (XXXII)	76
1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan (XXXIII)	77
4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV)	78
4-Methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-ester (XXXVII)	79
4-Methyl-3-benzoylaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-ester (XLI)	80
4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVI)	80
4,5-Dimethyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-ester (XXXIX)	81
4,5-Dimethyl-2-carbomethoxythienyl-(3)-phenylharnstoff (XLII)	82
4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2) (XLIII)	82
4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2) (XLIV)	83
4-Amino-2,5'-dihydrothiopheno-(3,4': 2,3)-thiophen-carbonsäure-(5) (XLV)	83
4-Acetamino-2,5'-dihydrothiopheno-(3,4': 2,3)-thiophen-carbonsäure-(5) (XLVI)	84
4-Methyl-3-aminothiophen (XLVII)	84
4-Methyl-3-acetaminothiophen (XLIX)	85
4,5-Dimethylaminothiophen (XLVIII)	85
4,5-Dimethyl-3-acetaminothiophen (L)	86
4,4'-Dimethyl-3,3'-dithienylamin (LI)	86
4,4'- 5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LII)	87
2,5'-Dihydrothiopheno-(3,4': 2,3)-(4,4')-dithienylamin (LIII)	87
2,5'-Dihydrothiopheno-(3,3': 2,3)-thiophencarbonsäure-(5)-methylester-(4<azo>4)-phenol (LIV)	88

5-Nitro-4-methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LV)	89
4-Nitro-5-methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LVI)	89
Dinitroverbindung von 5-Phenyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LVII)	90
4-Nitro-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LVIII)	91
3-Methyl-5-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LIX)	91
3-Methyl-5-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LX)	92
(β -Chlor- β -cyan-äthyl)-(acetonyl)-sulfid (LXIII)	93
(β -Chlor- β -cyan- α -methyl-äthyl)-(acetonyl)-sulfid (LXIV)	93
(β -Chlor- β -cyan-propyl)-(acetonyl)-sulfid (LXV)	94
3-Amino-2-acetylthiophen (LXVI)	94
2-Acetylthiophen-(3<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (LXXIII)	95
5-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXVII)	97
5-Methyl-3-acetamino-2-acetylthiophen (LXXI)	98
5-Phenyl-3-amino-2-acetylthiophen (LVIII)	98
5-Phenyl-3-benzoylamino-2-acetylthiophen (LXXII)	99
4-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXIX)	100
4-Methyl-2-acetylthiophen-(3<azo>1)-2-hydroxynaphthalin-carbonsäure-(3)-anilid (LXXIV)	101
4,5-Dimethyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXX)	101
4,5-Dimethyl-2-acetylthiophen-(3<azo>1)-2-hydroxynaphthalin-carbonsäure-(3)-anilid (LXXV)	102
3-Aminothiophen-(2)-aldehyd (LXXVI)	103
2-Formylthiophen-(3<azo>4)-1-phenyl-(3)-methyl-pyrazolon-(5) (LXXVII)	104
Literaturverzeichnis	106

Z u s a m m e n f a s s u n g

Durch die vorliegende Arbeit sollten Wege gefunden werden, auf einfache Weise, d. h. möglichst durch eine "Eintopfreaktion" aus leicht zugänglichen Nitrilkomponenten und einfachen Mercaptoverbindungen, wie Thioglykolsäure, Thioglykolsäureester, Mercaptoaceton und Mercaptoacetaldehyd, 3-Aminothiophene mit einer weiteren funktionellen Gruppe in 2-Stellung sowie Homologe mit Substituenten in 4-, 4,5- und 5-Stellung darzustellen.

Der zuerst eingeschlagene Weg, ausgehend von Thioglykolsäure und α -Formyl- oder β -Ketonitrilen, führte schon in der ersten Stufe zu sehr unterschiedlichen Produkten. Er zeigte nur im Falle des 4-Cyanthiophanon-(3) ein befriedigendes Ergebnis und scheint nicht verallgemeinerungsfähig zu sein.

Bei diesen Untersuchungen hat es sich als notwendig gezeigt, allgemein die Reaktionen zwischen Nitrilen sowie Nitrilen mit einer weiteren funktionellen Gruppe und Thioglykolsäure bzw. Thioglykolsäureester zu studieren. Dabei wurde eine Möglichkeit gefunden, auf sehr einfache Weise einige Derivate des Δ_2 -Thiazolinons-(4) darzustellen.

Weiter konnte gezeigt werden, daß sich durch eine Art Williamson'scher Äthersynthese auch aus in α -Stellung substituierten α,β -Dihalogennitrilen und Thioglykolsäuremethylester Thioäther bilden, die in einer Eintopfreaktion weiter zu 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-estern mit Substituenten in 4-, und 4,5-Stellung führen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden aus Ketonen durch Wasserabspaltung aus ihren Cyanhydrinen α, β -ungesättigte Nitrile dargestellt und in bisher noch nicht bekannte α, β -Dihalogennitrile überführt.

In 4- und 4,5-Stellung substituierte 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester ließen sich ebenfalls leicht verseifen und decarboxylieren. Die dabei erhaltenen Amino-thiophene entsprechen den o-substituierten Anilinen und geben unter bestimmten Bedingungen unter Abspaltung von Ammoniak 4,4'- bzw. 4,4', 5,5'-substituierte 3,3'-Dithienylamine.

Kernsubstitution an 3-Acetaminothiophencarbonsäure-(2)-estern ist möglich; es wurden 4- bzw. 5-Nitro-(3)-acetylaminothiophencarbonsäure-(2)-ester erhalten.

Bei der Nitrierung wird die 4-Stellung vor der 5-Stellung bevorzugt substituiert, was am Beispiel des 4-Nitro-3-acetaminothiophencarbonsäure-2-esters durch Aussagen der J.-R.-Spektren belegt werden konnte.

Aus allen bisher mit Erfolg zur Synthese von 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-estern herangezogenen α, β -Dihalogennitrilen und Mercaptoaceton wurden wiederum im "Eintopfverfahren" 3-Amino-(2)-acetylthiophen und Homologe dargestellt.

Es wurde ferner gezeigt, daß sich aus Mercaptoaceton und α -Chlor- α, β -ungesättigtem Nitril durch Michael-addition oder aus α -substituiertem α, β -Dichlornitril durch Williamson'sche Äthersynthese die beim Eintopfverfahren als intermediäre Zwischenprodukte angenommenen Thioäther darstellen und isolieren lassen.

Die Aminogruppe im 3-Amino-(2)-acetylthiophen und seinen Homologen ist offensichtlich noch weniger basisch als die der 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester. So ist die Bildung von N-Acylderivaten schon sehr erschwert. Dagegen sind Salzbildung, Diazotierung und Kupplung mit den üblichen Komponenten zu Azofarbstoffen bei tieferen Temperaturen ohne weiteres möglich und zur Darstellung von Derivaten dieser Körperklasse die Methode der Wahl.

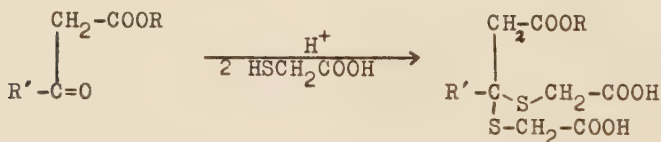
Auf diese Weise gelang es dann auch den 3-Aminothiophen-(2)-aldehyd zu charakterisieren. Er ist aus Mercaptoacetaldehyd und α,β -Dichlorpropionitril ebenfalls durch "Eintopfsynthese" leicht zu erhalten, jedoch sehr instabil. Er zeigt ebenso wie die 3-Amino-(2)-acetylthiophene keine der üblichen Aldehyd- bzw. Ketonreaktionen.

Theoretischer Teil

Einleitung.

Viele der in letzter Zeit im hiesigen Laboratorium ausgeführten Arbeiten befaßten sich mit der Synthese von S- bzw. N- haltigen 5-Ringheterocyklen aus zwei einfachen Komponenten. Zwei in den ersten Stufen grundsätzlich verschiedene Wege zur Synthese von 3-Hydroxythiophenverbindungen dienten davon als Modell für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Synthesen von Verbindungen des 3-Aminothiophens und seien deshalb noch einmal kurz skizziert.

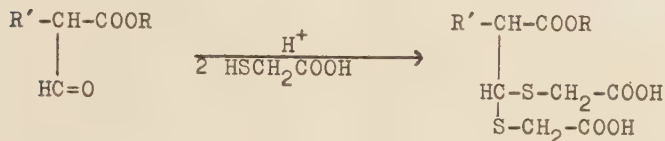
H. Fießelmann und F. Thoma ¹⁾ lagerten an β -Keto-säureester Thioglykolsäure an und veresterten die so erhaltenen Mercaptole.



Unter der Einwirkung von alkalischen Kondensationsmitteln auf diese Mercaptolester erfolgte dann Dieckmann'scher Ringschluß zu Thiophanoncarbonsäureestern, die sofort unter Enolisierung und Abspaltung von Thioglykolsäureester in 3-Hydroxythiophencarbonsäureester übergingen.



Während so die 5-substituierten 3-Hydroxythiophen-carbonsäureester einfach zu erhalten sind, führt eine Variante dieser Reaktion die statt von β -Keto-säureestern von α -Formylestern ausgeht zu den entsprechenden 4-substituierten Derivaten. (H. Fießelmann u. S. Kroll ²⁾).

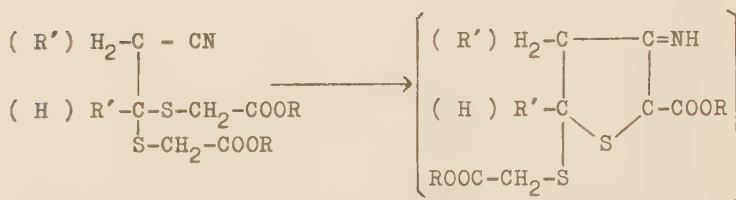
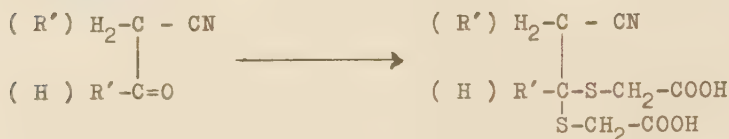


Der erste Teil der vorliegenden Arbeit beschreibt nun Versuche dieses Reaktionsschema auf β -Keto- bzw.

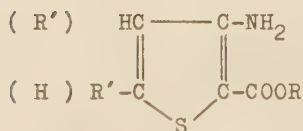
α -Formylnitrile anzuwenden. Es wäre an sich zu erwarten, daß man analoge Mercaptole und Mercaptolester erhalten würde.

Wie vor allem die Arbeiten von F. Thorpe ³⁾ u. K. Ziegler ⁴⁾ zeigen, lassen sich aktivierte Methylengruppen unter dem Einfluß alkalischer bzw. metallorganischer Kondensationsmittel an die $\text{-C}\equiv\text{N}$ Dreifachbindung intramolekular addieren. Somit könnten dann aus diesen Mercaptolestern in Analogie zum Dieckmann'schen Ring-schluß statt der Thiophanoncarbonsäureester dort, hier deren Ketimine entstehen. Diese müßten sich dann nach Einführung der Doppelbindung, d. h. nach Abspaltung von

einem Mol Thioglykolsäureester in die Enamine, die 5- bzw. 4- substituierten Aminothiophencarbonsäureester umlagern.



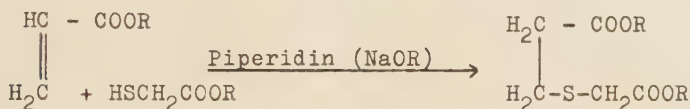
- HSCH₂COOR



Estergruppen werden durch Mercaptogruppen auch bei Gegenwart saurer Katalysatoren kaum angegriffen, Nitrilgruppen sind dagegen unter diesen Bedingungen sehr reaktionsbereit. Thioglykolsäure kann z. B. so fast quantitativ an bestimmte Nitrile angelagert und zu deren Abtrennung verwendet werden ⁵⁾. Andererseits sind andere Mercaptankomponenten wie Mercaptoaceton und Mercaptoacetaldehyd im sauren Medium nicht beständig, sodaß für diesen Syntheseweg von vorneherein nur wenig Aussicht bestand.

Wesentlich erfolgreicher und allgemeiner anwendbar zeigten sich die Synthesemöglichkeiten, die den im Folgenden nochmals kurz erwähnten zweiten Weg zur Darstellung von 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-estern zur Grundlage hatten.

Es war bekannt, daß sich Thioglykolsäureester an α, β - ungesättigte Carbonsäureester wie z. B. Acrylsäureester mit alkalischen Katalysatoren wie Piperidin ^{6) 7)} oder Alkoholat ⁸⁾ nach Art einer Michael-addition anlagern lassen.

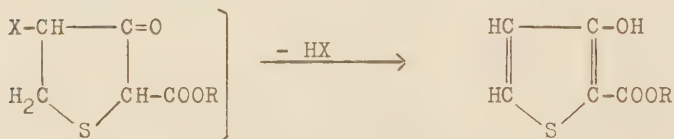
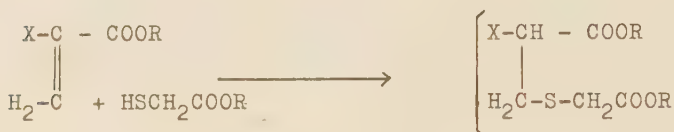


Diese Anlagerung läßt sich auch an Ester mit Dreifachbindung wie z. B. Tetrolsäureester durchführen. ⁹⁾ Es werden dabei 2 Moleküle Thioglykolsäureester addiert und man erhält so mit basischen Katalysatoren dieselben Mercaptolester, die nach dem ersten Weg aus β -Ketosäureestern durch Säurekatalyse erhalten wurden und sich weiter unter Abspaltung von einem Molekül Thioglykolsäureester zum 3-Hydroxythiophencarbonsäure-(2)-ester cyclisieren lassen.

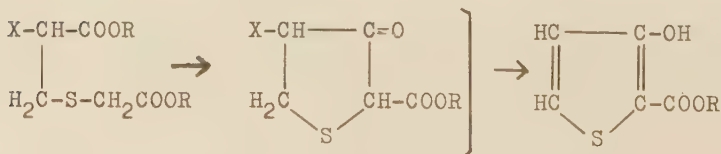
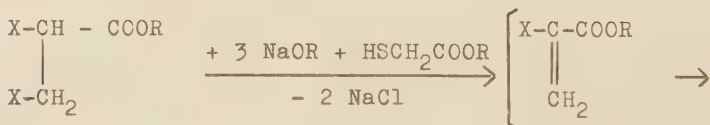


Präparativ eleganter und allgemeiner wurde diese Synthese dann durch folgende Varianten.

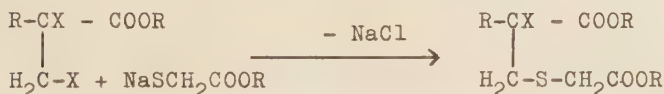
Anstelle von Carbonsäureestern mit Dreifachbindung lassen sich α, β - ungesättigte α -Halogencarbonsäureester einsetzen. ¹⁰⁾ Addition und Ringschluß verlaufen wie bisher, nur zur Einführung der zweiten Doppelbindung wird hier anstelle von Thioglykolsäureester Halogenwasserstoff abgespalten.



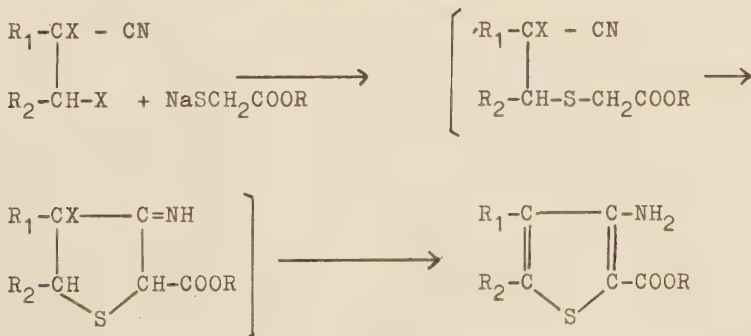
Da alle Schritte durch Alkoholat katalysiert nacheinander ablaufen, konnte auch noch die Darstellung des α, β - ungesättigten α -Halogencarbonsäureesters aus dem α, β -Dihalogencarbonsäureester mit einbezogen und alle einzelnen Reaktionen zu der in der Folge als "Eintopfverfahren" bezeichneten Umsetzung zusammengefaßt werden. ¹¹⁾



Der Versuch in diese "Eintopfreaktion" nun auch α -substituierte α,β -Dihalogen-carbonsäureester einzusetzen (der erste Reaktionsschritt, die Bildung des Thioäthers müßte hier nach Art einer Williamson'schen Äthersynthese verlaufen) brachte kein brauchbares Ergebnis. ¹²⁾



Dagegen konnten wir analog diesem Schema ebenfalls im "Eintopfverfahren" α -substituierte α,β -Dihalogen-nitrile mit befriedigender Ausbeute zu 4- und 4,5-substituierten 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-estern umsetzen.



Dabei hat sich gezeigt, daß für einen erfolgreichen Ablauf dieser "Eintopfreaktion" an die Eigenschaften der eingesetzten Dihalogen-nitrile gewisse Anforderungen gestellt werden müssen. Das β -Halogen muß sehr beweglich sein, wir konnten das leicht dadurch kontrollieren, daß es schon in der Kälte spontan mit 2n Natriummethylat-lösung unter Ausscheidung von NaCl reagierte.

Dagegen muß das α -ständige Halogen auch nach der Bildung des Thioäthers noch so fest sitzen, daß es trotz der Anwesenheit von Alkoholat erst nach der Ringschlußreaktion abgespalten werden kann.

Diese erwünschte Abstufung der Beweglichkeit der Halogenatome wird aber von der Art der Substituenten stark beeinflusst. So ist es zu verstehen, daß sich nicht alle untersuchten α,β -Dihalogennitriale mit Erfolg im "Eintopfverfahren" umsetzen ließen.

Nur diejenigen α,β -Dihalogennitriale die mit Thioglykolsäureester im "Eintopfverfahren" zu 3-Aminothio-phen-carbonsäureestern führten, zeigten sich dann auch zur Umsetzung mit anderen Mercaptoverbindungen wie Mercaptoaceton bzw. Mercaptoacetaldehyd geeignet.

I. Reaktionen der Thioglykolsäure bzw. ihres Methyl-
esters mit Nitrilen bei Gegenwart saurer Katalysa-
toren.

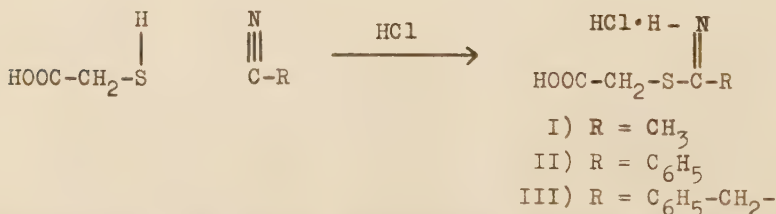
Wie bereits einleitend erwähnt, versuchten wir als erste Stufe einer Synthese von 3-Aminothiophencarbon-säure-(2)-estern Thioglykolsäure bzw. Thioglykolsäure-methylester an β -Keto- bzw. α -Formylnitrile anzulagern. Da einfache aliphatische β -Ketonitrile wie z. B. das Acetessigsäurenitril nicht bzw. sehr schlecht präparativ zu erhalten sind, führten wir unsere ersten Versuche mit dem α -Formylbenzylcyanid durch. Dabei hielten wir uns anfänglich an die von der Umsetzung der β -Keto-säureester her bekannte Arbeitsweise. Dann variierten wir die Bedingungen und Nitrilkomponenten und untersuchten auch noch eine Reihe anderer Acetalisierungsmethoden. Immer aber erhielten wir entweder die Ausgangssubstanz zurück oder verharzte Zersetzungsprodukte. Sehr oft beobachteten wir dabei einen sehr charakteristischen Farbwechsel von rot über violett, grün und blau nach schwarz, wie er dann auftritt, wenn wie z. B. bei der Hydrolyse des Benzoylcyanids zur Benzoyl-ameisensäure Reaktion an der Nitrilgruppe einsetzt. Diese Beobachtung führte uns zu der Vermutung, daß unter den gewählten Bedingungen die Nitrilgruppe an der Reaktion beteiligt sein muß.

Um nun zu definierten Reaktionsprodukten zu gelangen, versuchten wir die Reaktion so zu lenken, daß sie bevorzugt an der Nitrilgruppe einsetzt. Dabei trat nun wider Erwarten auch der Fall ein, daß eindeutig nur die Carbonylgruppe reagierte, sodaß wir daraufhin allgemein Nitrile verschiedener Art untersuchten, um eine eventuelle Gesetzmäßigkeit zu finden.

1.) Blausäure, Acetonitril, Benzonitril, Benzylcyanid.

Analog der Darstellung des salzsauren Formiminoäthers aus Blausäure und Alkohol, versuchten wir an Blausäure nun Thioglykolsäure anzulagern. Um die Darstellung wasserfreier Blausäure zu umgehen gingen wir von Kaliumcyanid aus. Wir suspendierten 1 Mol in einem Liter abs. Äther, setzten 1 Mol Thioglykolsäure zu und leiteten bis zur Sättigung unter Kühlung HCl-Gas ein. Nach einigen Tagen hatte sich eine zähe gelbe Masse abgeschieden. Aus ihr und aus dem Ätherrückstand konnten wir aber außer Kaliumchlorid und Ammoniumchlorid keine einheitliche Substanz isolieren.

Beim Acetonitril war bekannt, daß es mit Thioglykolsäure fast quantitativ den salzsauren Iminothioäther bildet. ⁵⁾



Wiederum in ätherischer Lösung durch Sättigen mit HCl-Gas konnten wir in glatter Reaktion Benzonitril und Benzylcyanid mit wasserfreier Thioglykolsäure umsetzen. Im ersten Fall erhielten wir die Substanz II als kristallines Produkt mit einem Zersetzungspunkt von 127°. Im zweiten Fall fiel die Substanz III in 93 %iger Ausbeute in farblosen Kristallen vom Schmp. 147° an. Beide Substanzen sind auf diesem Weg von F. E. Condro, E. T. Hinkel, A. Fassero und R. L. Shriner bereits dargestellt und beschrieben worden. ¹³⁾ Die dort angegebenen Zersetzungspunkte stimmen mit den von uns gefundenen überein.

2.) Dicyan, Malonsäuredinitril, Cyanessigsäuremethylester, ω -Cyanacetophenon, α -Benzoylbenzylcyanid.

Nun untersuchten wir die Reaktion von Nitrilen mit einer zweiten funktionellen Gruppe, wie Nitril-, Ester- und Carbonyl- bzw. Aldehydgruppe und Thioglykolsäure. Das einfachste Nitril dieser Art, das Dicyan stellten wir aus Kupfersulfat und Kaliumcyanid dar ¹⁴⁾ und lösten es zu einer 1 molaren Lösung in Äther. Dazu fügten wir wasserfreie Thioglykolsäure und sättigten mit HCl-Gas. Weder aus dem nach einigen Tagen ausgeschiedenen gelben Produkt, noch aus dem Ätherrückstand konnten wir, außer einer kleinen Menge Ammoniumchlorid, eine definierte Substanz erhalten.

An Malonsäuredinitril, Cyanessigsäuremethylester und Cyanacetophenon verlief die Anlagerung glatt. Trotzdem wir aber zum Teil die zweifach äquivalente Menge Thioglykolsäure einsetzten, erhielten wir jedesmal nur einfache Anlagerung an die Nitrilgruppe. Die Substanzen IV, V und VI fielen mit Ausbeuten von 89, 90 und 78 % d. Th. an. Ihre Konstitution ergab sich aus den im nächsten Abschnitt aufgeführten Cyclisierungs- bzw. Hydrolyseprodukten.



IV) R = -CN V) R = -COOCH₃ VI) R = -COC₆H₅

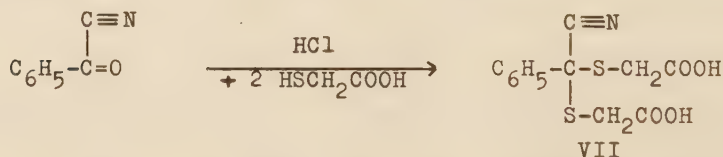
Kein Anlagerungsprodukt faßten wir bei der Reaktion von α -Benzoylbenzylcyanid mit Thioglykolsäure. Aus dem zähen gelben Ätherrückstand isolierten wir aber in geringer Menge ein Produkt, daß wir durch C, H-Bestimmung und Schmelzpunktsvergleich als α -Benzoylphenylessigsäureamid erkannten. Es ist anzunehmen, daß hier der Angriff

der Thioglykolsäure ebenfalls an der Nitrilgruppe erfolgte, das Anlagerungsprodukt aber bei der Aufarbeitung hydrolysierte.

3.) Benzoylcyanid, α -Formylbenzylcyanid, α -Acetylbenzylcyanid, 2-Cyancyclopentanon, 4-Cyanthiophanon-(3).

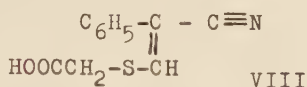
Die nun untersuchten Nitrile verhielten sich insofern anders, als sie trotz der speziell für die Reaktion an der Nitrilgruppe ausgelegten Bedingungen mit der Thioglykolsäure wider Erwarten unter Mercaptalisierung der Carbonylgruppe reagierten.

So erhielten wir aus Benzoylcyanid und zweifach molarer Menge Thioglykolsäure mit 95 %iger Ausbeute das Mercaptol VII. Als Mercaptol eines α -Ketonitrils war es jedoch für unseren Synthesegang nicht geeignet.



Mit α -Formylbenzylcyanid hatten wir unsere Untersuchungen über die Reaktion von β -Ketonitrilen mit Thioglykolsäure begonnen. Umsetzungen ohne Lösungsmittel lieferten je nach Reaktionsdauer unverändertes Nitril oder teerartige Zersetzungsprodukte. Ebenso verliefen die Versuche mit Thioglykolsäuremethylester. Der Versuch nach Art der Darstellung von Enoläthern des α -Formylbenzylcyanids durch Wasserabspaltung mit Benzol in der Umwälzapparatur ¹⁵⁾ ungesättigte Thioäther zu bekommen, lieferte auch kein befriedigendes Ergebnis. Mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäuremethylester erhielten wir nicht destillierbare, zähe Massen. Nur in einem Falle gelang es uns daraus geringe Mengen einer Substanz zu isolieren, deren C, H-Werte die Ver-

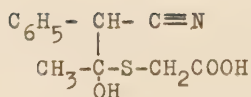
bindung VIII wahrscheinlich machten.



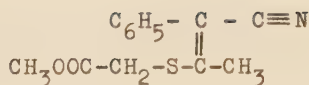
Auch durch Umacetalisieren des Isopropylenoläthers des α -Formylbenzylcyanid mit Thioglykolsäuremethylester konnten wir nicht zum Mercaptolester oder dem ungesättigten Thioäther gelangen.

Wir versuchten dann auch hier die Anlagerung an die Nitrilgruppe zu erreichen und sättigten eine stark verdünnte ätherische Lösung von α -Formylbenzylcyanid und der äquivalenten Menge Thioglykolsäure mit HCl-Gas. Die Lösung nahm zwar eine rot violette Farbe an, zeigte aber keine weiteren Zersetzungerscheinungen. Die sich nach einigen Tagen abscheidenden Kristalle ließen sich aus Wasser umkristallisieren. Sie enthielten Stickstoff und Schwefel; Chloridjon ließ sich dagegen nicht nachweisen. In gesättigter Natriumbikarbonatlösung lösten sie sich unter CO_2 -Entwicklung. C, H-Bestimmung und Mischschmelzpunkt bewiesen dann die Identität mit der bereits früher erhaltenen Substanz VIII. Die Reaktion verlief aber hier eindeutig, wir erhielten das Sulfid VIII mit einer Ausbeute von 95 % d. Th.

Auch aus Acetylbenzylcyanid versuchten wir zuerst mit anderen Mercaptalsierungsmethoden Mercaptole oder ungesättigte Thioäther zu erhalten. Erst in verdünnter ätherischer Lösung unter Sättigung mit HCl-Gas führte die Reaktion dann mit Thioglykolsäure bzw. Thioglykolsäuremethylester zu definierten Produkten. Bei der Umsetzung mit wasserfreier Thioglykolsäure blieb als Ätherrückstand ein zähes gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war und auch im Vakuum der Öldiffusionspumpe nicht destilliert werden konnte. Durch Umfällen aus Essigsäure konnten wir es dann reinigen und an Hand der Analyse als folgendes Halbmercaptol IX erkennen.



IX

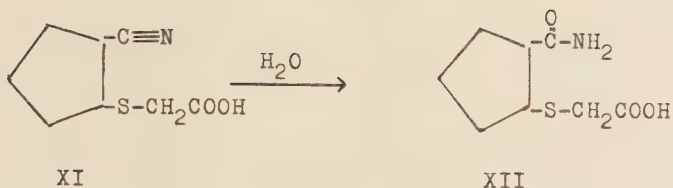


X

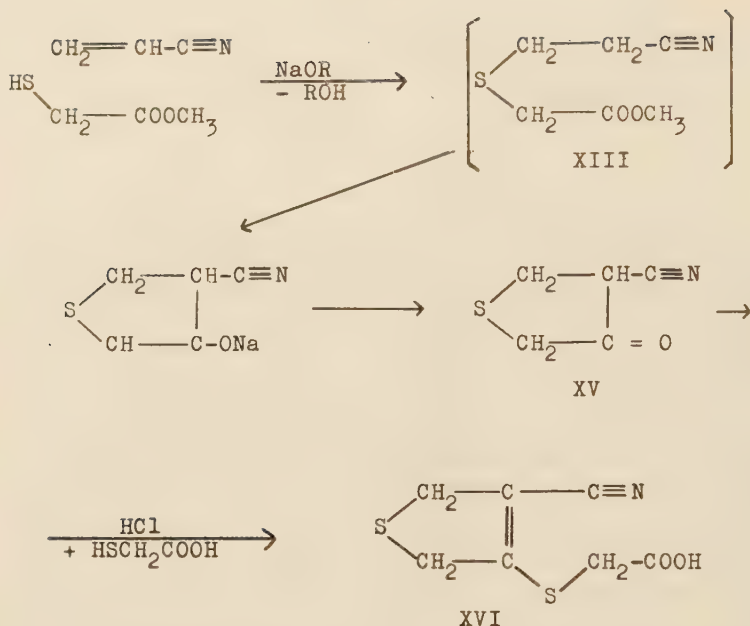
Offensichtlich ist hier die Wasserabspaltung sehr erschwert, denn der Versuch sie anschließend durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid und thermische Abspaltung von Essigsäure zu erreichen, ließ sich nicht verwirklichen. Auch bei der Reaktion mit Thioglykolsäuremethylester erhielten wir als Ätherrückstand ein zähes, gelbbraunes Öl. Es ließ sich nicht unzersetzt destillieren. Durch mehrmaliges Fraktionieren bekamen wir dann nur noch geringe Mengen eines farblosen Öles, das bei 158°/0,005 mm überging. Die sofortige Analyse ergab, daß der ungesättigte Thioäther X entstanden war. Bereits nach kurzer Zeit hatte sich auch die analysenreine Substanz zu einer dunklen übelriechenden Masse zersetzt.

Wie schon aus früheren Arbeiten über Hydroxythiophencarbonsäureester bekannt ¹⁾ war, lassen sich auch ungesättigte Thioäther cyclisieren, wenn die Doppelbindung in einem Ring liegt und die beiden am Ringschluß beteiligten Gruppen sich so zwangsweise in cis-Stellung befinden. Da sich, wie die bisherigen Ergebnisse zeigen, Die Anlagerung von Thioglykolsäure an β-Ketonitrile offensichtlich nur bis zur Stufe der ungesättigten Thioäther durchführen läßt, versuchten wir nun für unsere Synthesen cyclische β-Ketonitrile heranzuziehen.

An 2-Cyancyclopentanone läßt sich Thioglykolsäure wiederum in glatter Reaktion anlagern. Der entstandene Thioäther XI konnte aber nur aus Wasser und wie schon die tiefrote Färbung und die Änderung des Schmelzpunktes von 145° auf 228° anzeigt, nur unter dabei eintretender Hydrolyse zum Säureamid XII umkristallisiert werden.



Ein weiteres cyclisches β -Ketonitril konnten wir dadurch erhalten, daß wir den von H. Fießemann und H. Meckl ¹²⁾ aus Acrylnitril und Thioglykolsäuremethylester dargestellten Thioäther XIII cyclisierten. Wir stellten fest, daß sich die Michaeladdition ebenso in der Kälte mit Methylatlösung durchführen läßt und kombinierten sie mit der Ringschlußreaktion, indem wir äquivalente Mengen Acrylnitril und Thioglykolsäuremethylester in kalte 4n Natriummethylatlösung eintropfen ließen und anschließend kurz unter Rückfluß erhitzen. Mit einer Ausbeute von 57 % d. Th. fiel nach dem Einengen der Lösung das Na-Enolat des 4-Cyanthiophanon-(3) (XIV) aus. Wie zu erwarten ist die zur Nitrilgruppe α -ständige Methylengruppe stärker aktiviert und der Ringschluß deshalb zumindest weitgehend nach der einen der beiden theoretisch möglichen Richtungen abgelaufen. Mit verdünnter Schwefelsäure unter Äther hydrolysierte das Enolat zum freien 4-Cyanthiophanon-(3) (XV), das als Ätherrückstand in farblosen Kristallen vom Schmp. 70° erstarrt. Die Substanz erwies sich als sehr stabil und die Anlagerung von Thioglykolsäure führte ohne wesentliche Verluste zum ungesättigten Thioäther XVI, der in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 161° beim Einengen der HCl-gesättigten ätherischen Lösung ausfällt. In Wasser löst es sich etwas mit deutlich saurerer Reaktion, was auf eine weitgehende Enolisierung schließen läßt. Trotzdem fällt auf Zusatz von 2,4 Dinitrophenylhydrazinlösung ein DNP(XVII) in hellgelben Kristallen vom Schmp 167°



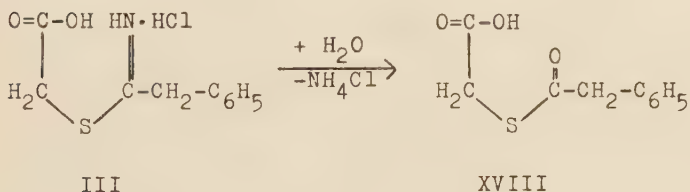
Die in diesem Abschnitt aufgeführten vergleichenden Untersuchungen ergaben folgendes Bild:
 Unter denselben Bedingungen unter welchen Thioglykolsäure bzw. ihr Methylester mit der Carbonylgruppe von Keto-bzw. Aldehydnitrilen reagieren, können sie auch an die Nitrilgruppe angelagert werden. Wo die Anlagerung stattfindet, hängt von der Konstitution des Nitrils ab, doch läßt die relativ geringe Zahl von untersuchten Nitrilen keine Gesetzmäßigkeit erkennen. Bis-Mercaptole, wie sie von den β -Ketosäureestern her bekannt sind, scheinen nur die α -Ketonitrile zu bilden. Die für unseren beabsichtigten Synthesegang erforderlichen β -Ketonitrile führen höchstens zur Stufe der ungesättigten Thioäther, die nur bei erzwungener cis-Stellung von Nitril- und Carboxymethylmercaptogruppe geeignete Ausgangsstoffe zur Darstellung von 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-estern sind.

II. Cyclisierung bzw. Hydrolyse von Anlagerungsverbindungen der Thioglykolsäure an Nitrile.

1.) Phenylacetyl-(carbomethoxymethyl)-sulfid, 2-Cyanomethyl-, 2-Carbomethoxymethyl- und 2-Benzoylmethyl- Δ_2 -Thiazolinon-(4).

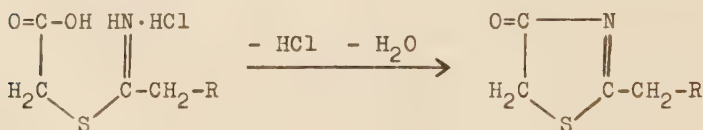
Durch Wasserabspaltung mit konz. Schwefelsäure und anderen Methoden versuchten wir die durch Anlagerung von Thioglykolsäure an einfache Nitrile erhaltenen α -Iminothioetherhydrochloride zu Homologen des Δ_2 -Thiazolinon-(4) zu cyclisieren.

Es trat aber immer nur Hydrolyse ein, die sehr leicht bei der Substanz III z. B. schon beim Erwärmen mit Wasser einsetzt und mit 91 %iger Ausbeute zum Phenylacetyl-carboxymethylsulfid XVIII führt.



Dagegen genügt bei der aus Malonsäuredinitril und Thioglykolsäure erhaltenen Anlagerungsverbindung IV bloßes Erwärmen der Substanz mit Wasser, um durch Hydrolyse freie Iminoverbindung entstehen zu lassen, die ihrerseits sogar in wäßriger Lösung unter Wasserabspaltung zum Δ_2 -Thiazolinon-(4)-derivat XIX ringschließt.

Beweisführend für diesen Reaktionsablauf ist die Tatsache, daß nicht nur die Substanz V auf die gleiche Weise Ringschluß zum Thiazolinon XX eingeht, sondern auch die durch Anlagerung von Thioglykolsäuremethylester entstandene Verbindung Va beim Erhitzen mit Wasser in der durch Hydrolyse des Hydrochlorids schwach saueren Lösung versetzt und dann zum selben Thiazolinon XX ringschließt.



IV R = -CN

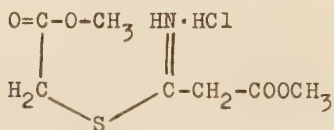
V R = -COOCH₃

VI R = -COC₆H₅

XIX R = -CN

XX R = -COOCH₃

XXI R = -COC₆H₅



Va

Erhitzt man dagegen die wäßrige Lösung des Anlagerungsproduktes von Thioglykolsäure an ω-Cyanacetophenon (VI), dann geht die Hydrolyse soweit, daß auch der Carboxymethylmercaptorest abgespalten wird und mit fast quantitativer Ausbeute das Benzoylessigsäureamid entsteht. Wir haben es durch C,H-Bestimmung und Schmelzpunktvergleich identifiziert.

Erzwingt man jedoch die Wasserabspaltung aus dem Anlagerungsprodukt z. B. durch Erhitzen mit Dimethylformamid so tritt auch hier glatt Ringschluß zum Thiazolinon XXI ein.

Diese Darstellung von Δ_2 -Thiazolinon-(4)-verbindungen gelang uns nur ausgehend von Nitrilen der allgemeinen

Formel: $R-CH_2-C\equiv N$

R muß hierbei offensichtlich ein stark negativer, im allgemeinen die nachbarständige Methylengruppe aktivierender Rest wie $-COOCH_3$, $-C\equiv N$, $-COC_6H_5$ sein.

2)

Tabelle I

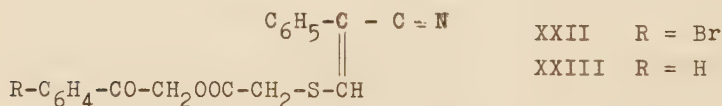
$ \begin{array}{c} O=C \quad \quad N \\ \quad \quad // \\ H_2C \quad \quad C-CH_2-R \\ \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad S \end{array} $	Kristall- form	Schmelz- punkt	Ausbeute % d.Th.
XIX R = -CN	farblose Blättchen	185° u.Zers.	92 %
XX R = COOCH ₃	farblose Spieße	180°	95 %
XXI R = COC ₆ H ₅	orangegelbe Nadeln	222° u.Zers.	80 %

Diese Thiazolinone zeigen weder durch eine Eisen (III)-chloridreaktion eine Enolisierung zum Hydroxythiazol, noch geben sie verständlicherweise eine der bekannten

Ketonreaktionen. Die Bildung eines quarternären Ammoniumsalzes konnten wir nicht erreichen. Sehr auffallend sind jedoch die durch das heteroaromatische Ringsystem zu erklärende Stabilität und der hohe Schmelzpunkt dieser Verbindungen.

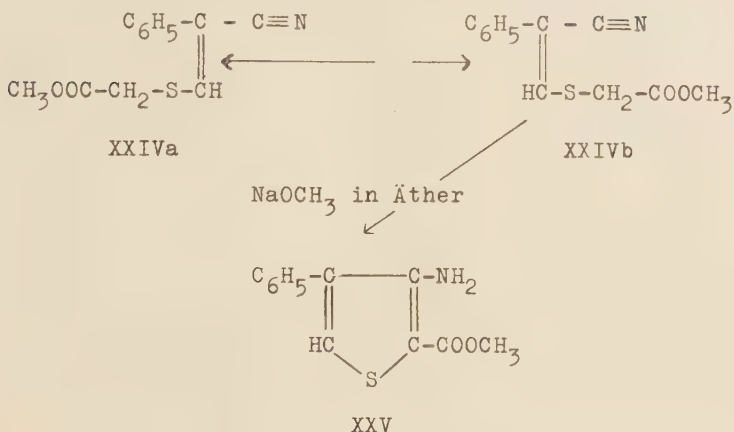
3) 4-Phenyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

Um die Struktur der aus α -Formylbenzylcyanid und Thio- glykolsäure erhaltenen Verbindung VIII sicherzustellen, charakterisierten wir sie in Form ihres p-Bromphenacyl- esters XXII. Auf dieselbe Weise stellten wir mit ω -Chlor- acetophenon den Phenacylester XXIII dar und versuchten mit diesem durch Dieckmann Ringschluß zu dem entsprechenden Aminothiophenderivat zu gelangen. Alle Versuche in dieser Richtung schlugen jedoch fehl.



Zu einem Ringschlußprodukt kamen wir dann ausgehend vom Methylester XXIV der Verbindung VIII. Wegen der oben be- schriebenen Instabilität der homologen, aus Acetylbenzyl- cyanid erhaltenen Verbindung X, führten wir die Veresterung mit Diazomethan in ätherischer Lösung durch. Ohne ihn zu isolieren, cyclisierten wir den Ester XXIV gleich in der ätherischen Lösung zum 4-Phenyl-3-aminothiophencarbon- säure-(2)-methylester XXV. Die Ausbeute war minimal (2 % d.Th.) und bestätigte damit unsere Auffassung, daß auch die Verbindung XXIV überwiegend in der Form vorliegt, in der Nitril- und Carbomethoxymethylmercapto-Gruppe zueinander in trans-Stellung stehen (XXIVa), und ein

Ringschluß daher nicht möglich ist.



Bei der Synthese von Hydroxythiophencarbonsäureestern ist bekannt ¹⁾, daß auch trans-ständige ungesättigte Sulfide bei Zusatz von Thioglykolsäureester Ringschluß eingehen können. Hierbei lagert sich offensichtlich Thioglykolsäureester an die Doppelbindung an, sodaß wieder freie Drehbarkeit hergestellt wird. Analoge Versuche führten hier nicht zum Erfolg.

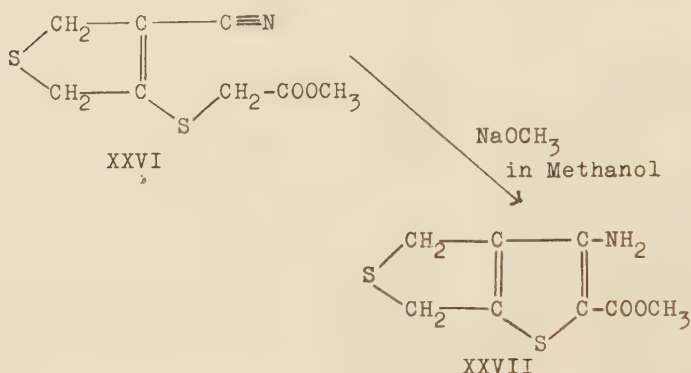
4) 4-Amino-2',5'-dihydrothiopheno-[3;4': 2,3]-thiophen-carbonsäure-(5)-methylester.

Von allen beschriebenen Anlagerungsprodukten der Thioglykolsäure an β-Ketonitrile war nun nur noch das 3-Carboxymethylmercapto-4-cyandihydrothiophen-(2,5) (XVI) präparativ gut zugänglich und zur Synthese eines 3-Aminothiophencarbonsäureesters geeignet.

Durch Veresterung nach der Methode von Clinton und Laszkowski ¹⁶⁾ konnten wir aus ihm den Methylester XXVI mit 65 %iger Ausbeute in farblosen Blättchen vom Schmp. 76° gewinnen.

Der Ringschluß zum Aminothiophencarbonsäureester XXVII verlief wegen der sterisch bedingten cis-Stellung der

beteiligten Gruppen glatt und mit merklicher Wärmetönung. Schon mit katalytischen Mengen methanolischer Na-Methylatlösung setzt die Reaktion beim Erwärmen ein. Mit einer Ausbeute von 92 % d.Th. fällt die Verbindung nach dem Einengen der methanolischen Lösung in rosa Nadeln vom Schmelzpunkt 157° aus.



III. Darstellung von α -substituierten α, β -Dichlornitrilen.

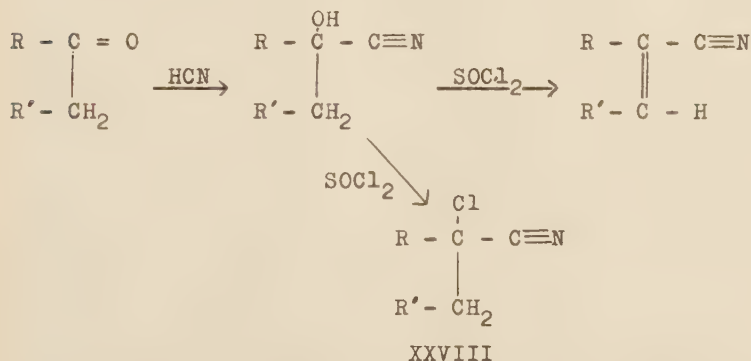
Um durch "Eintopfreaktion" mit Thioglykolsäuremethylester 4-substituierte 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester darstellen zu können, benötigten wir als Ausgangsstoffe

α, β -ungesättigte Nitrile mit dem jeweiligen Substituenten R in α -Stellung, die wir dann nach der Methode von H. Brintzinger und K. Pfannenstiel¹⁷⁾ durch Chlorieren bei Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin in die entsprechenden α, β -Dichlornitrile überführten.



Im einfachsten Falle ($R = CH_3$, $R' = H$) konnten wir von dem technischen Produkt Methacrylnitril ausgehen. Die Chlorierung lieferte mit einer Ausbeute von 74 % das α -Methyl - α, β -dichlorpropionsäurenitril. Dieses war von R. Rambaud ¹⁸⁾ früher als Nebenprodukt bei der Darstellung von β -Chlormethacrylnitril erhalten und sein Siedepunkt in Übereinstimmung mit dem von uns gefundenen Wert mit $74-78^\circ/17,5$ mm Hg angegeben worden.

Um zu den homologen ungesättigten Nitrilen zu gelangen, übertrugen wir ein zur Herstellung von Methacrylnitril angegebenes Verfahren ¹⁹⁾, bei dem ausgehend von Ketonen, aus deren Cyanhydrin Wasser durch Erhitzen mit gereinigtem Thionylchlorid abgespalten wird.



Aus den in der Nebenreaktion gebildeten α -Chlornitrilen (XXVIII) konnten wir durch Kochen mit Pyridin oder Chinolin weitgehend durch HCl-Abspaltung ebenfalls α, β -ungesättigte Nitrile bekommen.

Immer erhielten wir Gemische der ungefähr zu gleichen Teilen entstandenen cis-trans-Isomeren. Ihre Trennung durch fraktionierte Destillation erwies sich als sehr schwierig und wurde nur beim ersten Beispiel dieser Reihe, beim Angelika- und Tiglinsäurenitril durchgeführt ²⁰⁾.

Sie ist für unsere Synthese auch nicht nötig, da die Stereoisomerie schon beim nächsten Reaktionsschritt, der Anlagerung von Chlor an die Doppelbindung aufgehoben wird. Die Identität der auf diese Weise dargestellten Isomerenpaare α -Phenylcrotonnitril ($R = -C_6H_5$, $R' = CH_3$) und α -Methylzimtsäurenitril ($R = CH_3$, $R' = -C_6H_5$) ergibt sich aus der Überführung in die Dichlornitrile XXXI und XXXII.

Ein weiterer Isomeriefall trat nach der Chlorierung bei den Substanzen XXX, XXXI und XXXII dadurch auf, daß jetzt 2 asymmetrische C-Atome im Molekül die Bildung von Diastereomeren verursachten. Diese zeigten nur geringe Unterschiede im Siedepunkt und waren daher durch fraktionierte Destillation nur schwer zu trennen. Beim α -Methyl- α,β -dichlorbuttersäurenitril (XXX) gelang uns die Trennung durch Destillation soweit, daß aus der einen Fraktion das feste Diastereomere auskristallisierte und abgetrennt werden konnte²⁰⁾. Wie wir am Beispiel der Synthese des 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylesters (XXXVI) zeigen konnten, ist auch diese Isomerie ohne Einfluß auf den Erfolg der Synthese geblieben, sodaß wir bei den folgenden Versuchen jeweils die Isomerenmische einsetzten.

Das 1-Cyancyclohexen-(1,2) lagerte ebenfalls glatt Chlor an und gab 1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan. Wahrscheinlich ist die Ringstruktur die Ursache dafür, daß wir hier nur eines der möglichen Isomeren als einheitliche Substanz erhielten.

Tabelle II

α -substituierte α,β -Dichlornitrile

$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{R} - \text{C}^* - \text{C} \text{ N} \\ \\ \text{R}' - \text{C}^* - \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	Form	Siedepkt. bzw. Schmpkt.	Ausbeute % d. Th.
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$ XXIX	farblose Flüssigkeit	65°/10 mm	74 %
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R} = \text{CH}_3$ XXX	farbloses Öl farblose Würfel	68°/14 mm 53°	72 %
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XXXI	gelbgrünes Öl farblose Kristalle	120° - 140° b. 12 mm 77°	59 %
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ XXXII	gelbes Öl m. grüner Fluoreszenz	126° - 145° b. 15 mm	62,5 %
$\text{R u. R}' =$ $-(\text{CH}_2)_4-$ XXXIII	farblose Blättchen	69°	66 %

IV. Umsetzungen von Thioglykolsäuremethylester mit α -substituierten α,β -Dichlornitrilen und Darstellung von 4-Methyl- und 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

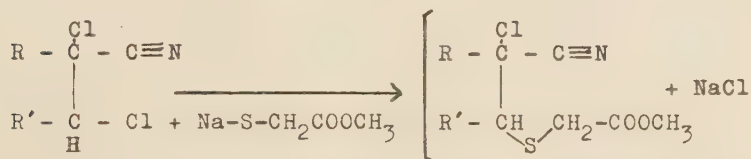
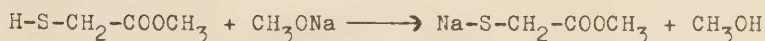
1.) Die einleitend erwähnte "Eintopfreaktion" sollte nun auf die Umsetzung von α -substituierten α,β -Dichlornitrilen mit Thioglykolsäuremethylester übertragen werden. Wegen der Verzweigung am α -C-Atom der Nitrile kann nun nicht mehr in Analogie zum bisherigen Schema das α -Chlor- α,β -ungesättigte Nitril entstehen, an das sich dann nach Art einer Michaeladdition Thioglykolsäuremethylester zum β -Cyan- β -chlorthioäther (XXXIV) anlagert. Wie wir feststellen und durch spätere Umsetzungen mit Mercaptoaceton zeigen konnten, bilden sich diese Thioäther auch aus den α -substituierten Dichlornitrilen und dem Natriumsalz des Mercaptans analog der Williamson'schen Äthersynthese unter Abspaltung von NaCl.

Bei genügender Beweglichkeit des β -Chloratoms der Dichlornitrile verläuft diese Reaktion so glatt, daß sie ebenfalls in die "Eintopfreaktion" mit einbezogen werden kann. Rein empirisch ergab sich, daß dies dann der Fall ist, wenn das Dichlornitril in der Kälte auf Zusatz von 2n methanolischer Natriummethylatlösung spontan unter Abscheidung von NaCl reagiert.

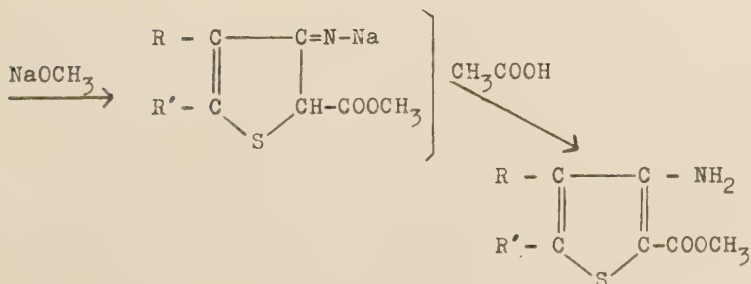
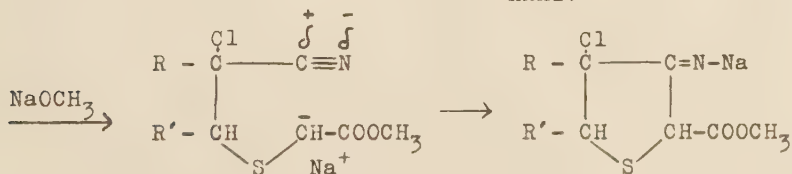
Die Ringschlußreaktion zum Na-4-Chlor-2-carbomethoxythiophanon-(3)-imid läuft wiederum nach dem bekannten Schema der von F. Thorpe ³⁾ und K. Ziegler ⁴⁾ beschriebenen Nitriladdition ab. Schwierigkeiten entstanden dadurch, daß wegen der α -Substitution der Nitrile auch das α -Chlor beweglicher geworden ist und dadurch die Konkurrenzreaktion, die Abspaltung von HCl vor dem Ringschluß begünstigt. In den dabei gebildeten ungesättigten

Thioäthern stehen die am Ringschluß beteiligten Gruppen zueinander in trans-Stellung und können so, wie auch ein Beispiel im vorigen Kapitel gezeigt hat, nicht mehr zur intramolekularen Ringschlußreaktion gebracht werden. Da fast alle Teilreaktionen heterogen sind, läßt sich ihr Ablauf nur durch Einhaltung bestimmter Temperaturen dirigieren.

Reaktionsschema



XXXIV



2) 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

Zu der, bezogen auf das α -Methyl- α,β -dichlorpropionitril (XXIX) 2,5 fach molaren Menge Natriummethylat, suspendiert in Äther, fügten wir in der Kälte die 1,5 fache Menge Thioglykolsäuremethylester zu. Wärmetönung und Farbumschlag nach gelb zeigten an, daß die Reaktion, die Salzbildung des Thioglykolsäureesters abgelaufen war. Auch beim Zutropfen des Dichlornitrils zeigte eine deutliche Wärmetönung den Eintritt einer Reaktion an. Aus dem nach der Aufarbeitung erhaltenen Ätherrückstand konnten wir dann eine kleine Menge einer farblosen kristallinen Substanz isolieren. Diese färbte einen mit verdünnter Salzsäure befeuchteten Fichtenspan intensiv gelb, war wasserdampfllüchtig und erwies sich an Hand der Verbrennungswerte als der gesuchte 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV).

Den Grund für die geringe Ausbeute sahen wir zunächst darin, daß das verwendete Natriummethylat noch Methanol enthielt und deswegen durch vorzeitige Abspaltung von Chlorwasserstoff die Nebenreaktion begünstigte. Bei der zusätzlichen Trocknung, des nach der bisher üblichen Methode hergestellten Methylats im Vakuum der Ölpumpe bei 180° , konnten wir in der Kühlfalle noch beträchtliche Mengen Methanol kondensieren.

Für die folgenden Ansätze verwendeten wir deshalb Natriummethylat, aus dem wir durch mehrmaliges Behandeln mit Benzol das Methanol azeotrop abdestillierten und so auch ein besonders feinkörniges Produkt erhielten.

Auf diese Weise stieg die Ausbeute auf 30-40 %. Durch Wasserdampfdestillation läßt sich der Aminoester XXXV direkt aus dem Ätherrückstand mit noch besserer Ausbeute sehr rein abtrennen. Am einfachsten und besten ließ sich

die Substanz in Form ihres Hydrochlorids (63 % Ausbeute) isolieren, indem wir sie gleich aus der ätherischen Reaktionslösung durch Einleiten von HCl-Gas unter Kühlung ausfällten. In warme Soda-lösung eingetragen, hydrolysiert das Hydrochlorid sofort zum freien Aminoester, der aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 85° kristallisiert.

3) 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

Vorversuche zeigten, daß beide Isomere des α -Methyl- α,β -dichlorbuttersäurenitrils (XXX) mit 2n Natrium-methylatlösung nur zögernd unter Abscheidung von NaCl reagieren, das β -Chlor also weniger reaktionsfähig als bei den anderen bisher zur Synthese von Amino-thiophencarbonsäureestern verwendeten Dichlornitrilen ist. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, versuchten wir die Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester und frisch her-gestelltem methanolfreiem Natriummethylat wie beim Aminoester XXXV, hier aber in Benzol bei ca. 60° . Neben viel harzigen Nebenprodukten bekamen wir den 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVI) in 13 %iger Ausbeute. Die in farblosen Blättchen kristallisierende Substanz schmilzt bei 154° , gibt eine orangerote Fichtenspanreaktion und ist nur noch so ge-ring wasserdampfänglich, daß diese Operation nicht mehr zu ihrer Isolierung verwendet werden kann. Es ist bekannt, daß Benzol als Lösungsmittel bei Ester-kondensationen die Bildung harziger Nebenprodukte för-dert. Wir verwendeten dann deshalb siedenden Äther als Lösungsmittel und glichen die niedrigere Reaktionstem-peratur durch längere Eintropfdauer aus. So konnten wir die Ausbeute verdoppeln, die - wie wir durch ge-trennte Ansätze feststellten - mit beiden Isomeren unge-fähr gleich gut erreicht wird.

4) Versuche zur Umsetzung von α -Phenyl- α,β -dichlorbuttersäurenitril, α -Methyl- α,β -dichlordihydrozimtsäurenitril und 1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan.

Schon das negative Ergebnis der Vorproben mit 2n Natriummethylatlösung zeigte, daß beide Halogenatome an diesen Nitrilen sehr fest gebunden sind. Wir haben die Umsetzung in den verschiedensten Lösungsmitteln und durch langes Erhitzen zu erreichen versucht. Nie konnten wir auch nur eine Spur von Ringschlußprodukt, das sich durch seine Fichtenspanreaktion bemerkbar machen würde, erhalten.

Versuche, Chlorwasserstoff durch Erhitzen mit starken Alkalien abzuspalten und dann durch Addition von Thio- glykolsäuremethylester den halogenierten Thioäther zu erhalten, blieben ebenfalls erfolglos. So konnten wir z. B. beim 1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan auch nach mehrstündigem Kochen mit alkoholischer KOH noch kein Chlorid in der Lösung nachweisen.

Auch durch gemeinsames Erhitzen von Halogenkomponente und Thioglykolsäuremethylester mit äquivalenten Mengen Pyridin bzw. Chinolin, - H. Fießelmann und S. Kroll ²⁾ stellten auf diese Weise in sehr glatter Reaktion Thioäther dar - ließ sich keine Umsetzung erreichen.

Selbst die Reaktion mit Mercaptoaceton, die bei anderen Dichlornitrilen außerordentlich leicht schon mit methanolischer Methylatlösung erfolgt und in einer "Eintopfreaktion" zu 2-Acetyl-3-aminothiophenen führt, gab mit diesen Nitrilen nicht einmal Spuren eines Ringschlußproduktes.

V. Eigenschaften und Reaktionen der dargestellten
3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

1)

Tabelle III
 3-Aminothiophencarbonsäure-(2)-ester

$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{---} \quad \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{S} \quad \text{---} \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	Kristall- form	Schmp.	Aus- beute	Fichtenspan- reaktion
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$ XXXV	farblose Nadeln	85°	54 %	gelb
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{H}$ XXV	gelbe Nadeln	186°	2 %	ockerfarben
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XXXVI	farblose Blättchen	154°	26 %	orangerot
$\begin{array}{c} \text{R} = \text{CH}_2\text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' = \text{CH}_2\text{---} \end{array}$ XXVII	rosa Nadeln	157°	92 %	rotbraun

2) N-Acylderivate

Die Basizität der Aminogruppe an den oben aufgeführten 3-Aminothiophencarbonsäureestern ist noch so groß, daß schon bloßes Erhitzen mit Essigsäureanhydrid, besser aber noch das Eindunsten einer mit Essigsäureanhydrid und einer Spur konz. Schwefelsäure oder Natriumacetat versetzten ätherischen Lösung zu den sehr stabilen Acetaminoestern führt. Sehr bequem kann man diese Verbindungen auch dadurch erhalten, daß man das bei der "Eintopfreaktion" erhaltene Reaktionsgemisch acetyliert und mit verdünnter heißer Ameisen- oder Essigsäure extrahiert.

Tabelle IV

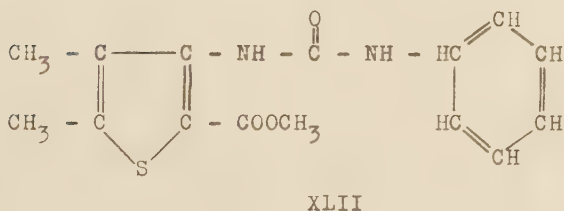
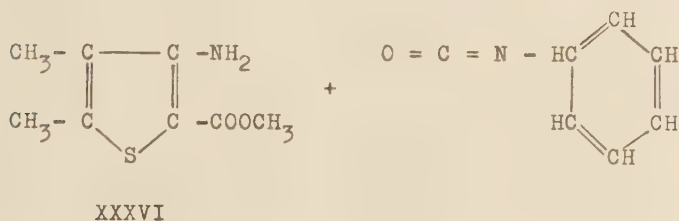
3-Acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester

$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}_4\text{H}_2\text{S}-\text{NHCCH}_3 \\ \text{R}'-\text{C}_4\text{H}_2\text{S}-\text{COOCH}_3 \end{array}$	Kristall- form	Schmp.	Ausbeute
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$ XXXVII	farblose Nadeln	118°	88 %
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{H}$ XXXVIII	farblose Nadeln	133°	3 %*)
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XXXIX	farblose Nadeln	115°	66 %
$\text{R} = \text{S}-\text{CH}_2-$ $\text{R}' = \text{S}-\text{CH}_2-$ XL	farblose Nadeln	200°	78 %

*) bezogen auf das Dichlornitril.

Die Acylierung nach Schotten-Baumann lässt sich ebenfalls glatt durchführen. Mit Benzoylchlorid in Pyridin bekamen wir aus dem Aminoester XXXV fast quantitativ die N-Benzoylverbindung XLI in farblosen Spießen vom Schmp. 105°.

Auch zur Reaktion mit Phenylisocyanat reicht die N-H-Acidität dieser Aminoester, wie am Beispiel der Verbindung XXXVI gezeigt, aus.



Der [4,5-Dimethyl-2-carbomethoxythienyl-(3)]-phenylharnstoff (XLII) kristallisiert aus Methanol in farblosen verfilzten Nadeln und schmilzt wie der Diphenylharnstoff bei 239-240°.

3) Verseifung zu Carbonsäuren.

Die Verseifung der Aminoester geht wiederum sehr leicht durch Erhitzen mit 2n Natronlauge. Sie ist wahrscheinlich eine der Ursachen für größere Verluste bei der "Eintopfreaktion", denn die entstehenden Aminothiophen-

carbonsäuren sind instabil und nur in reinem und sehr trockenen Zustand begrenzte Zeit haltbar. Ihre Isolierung und Reindarstellung ist deshalb schwierig. Zur raschen Aufarbeitung haben wir die Verseifung in einer abgemessenen Menge grob eingestellter 2n Natronlauge durchgeführt und die Aminosäuren dann durch Zufügen der äquivalenten Menge 2n Schwefelsäure ausgefällt, sofort abgesaugt, gewaschen und durch Aufstreichen auf Tonplatten getrocknet. In feuchtem Zustand genügt die eigene Acidität dieser Säuren um ihre Zersetzung nach kurzer Zeit einzuleiten.

Tabelle V

3-Aminothiophencarbonsäuren-(2)

$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \end{array} $	Kristall- form	Schmelz- punkt
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$ XLIII	farblose Nadeln	123°
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XLIV	farblose Kristalle	86° u.Zers.
$\text{R} = \text{S} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2- \\ \diagdown \text{CH}_2- \end{array}$ $\text{R}' =$ XLV	farblose Kristalle	146°

Wiederum durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und etwas wasserfreiem Natriumacetat geben diese Säuren wie am Beispiel der Substanz XLV durchgeführt, leicht und in guter Ausbeute ein stabiles gut kristallisierendes N-Acetylderivat (XLVI).

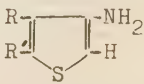
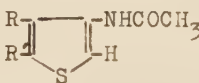
4) Decarboxylierung zu Aminothiophenen.

Wie bereits erwähnt, sind die 3-Aminothiophencarbonsäuren — (2) sehr instabil und zersetzen sich leicht unter Decarboxylierung. Die dabei entstehenden Amino-thiophene sind ebenfalls sehr zersetzlich und lassen sich auf diesem Weg nur in geringer Menge und durch rasches Arbeiten erhalten. Wir sind dabei so vorgegangen, daß wir die scharf getrocknete Aminosäure mit Naturkupfer C vermischt, in einer kleinen Destillations-apparatur im Vakuum der Ölpumpe durch vorsichtiges Erhitzen decarboxyliert und das gebildete Amin gleich abdestilliert haben. Durch sofort anschließende, mehrfache fraktionierte Destillation konnten wir einen Teil des Amins rein bekommen. Trotz Aufbewahrung auf Trockeneis hatte sich aber jedesmal auch die analysen-reine Substanz bis zum Ende der sofort anschließend an die Destillation erfolgten Verbrennung unter Verfärbung zersetzt. Die Aminosäure XLV zeigte bei dieser Operation durch eine spontane kräftige CO_2 -Entwicklung auch eine Decarboxylierung an, doch gelang uns hier die Isolierung des Aminothiophens nicht.

Führt man die Decarboxylierung durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure durch und nimmt das Amin mit Äther auf, so kann man durch Eindunstenlassen der mit Essigsäureanhydrid versetzten Lösung die nun wiederum stabilen N-Acetylderivate in guter Ausbeute erhalten.

Tabelle VI

3-Aminothiophene u. N-Acetylderivate

 Siedepunkt		
$R = CH_3$ $R' = H$ XLVII	farbloses Öl	64°/ 2 mm
$R = CH_3$ $R' = CH_3$ XLVIII	farbloses Öl	67°/ 0,6mm
 Schmelzpunkt		
$R = CH_3$ $R' = H$ XLIX	farblose Prismen	126°
$R = CH_3$ $R' = CH_3$ L	farblose Kristalle	121°

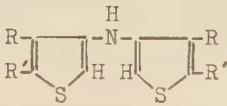
5) Kondensation zu Dithienylaminen.

H. Fiebelmann u. H. Meckl ¹²⁾ beobachteten an anderen 3-Aminothiophenen, daß sie bei ihrer Zersetzung z. T. unter Abspaltung von NH_3 zu 3,3'-Dithienylaminen kondensieren.

Decarboxyliert man die 3-Aminothiophencarbonsäuren-(2) durch Erwärmen in Eisessig, so findet dabei gleichzeitig diese Kondensation statt. Die Reaktion verläuft hier so eindeutig, daß wir auf diese Weise mit für eine präparative Darstellung geeigneten Ausbeuten

folgende 3,3'-Dithienylamine erhalten konnten:

Tabelle VII
3,3'-Dithienylamine

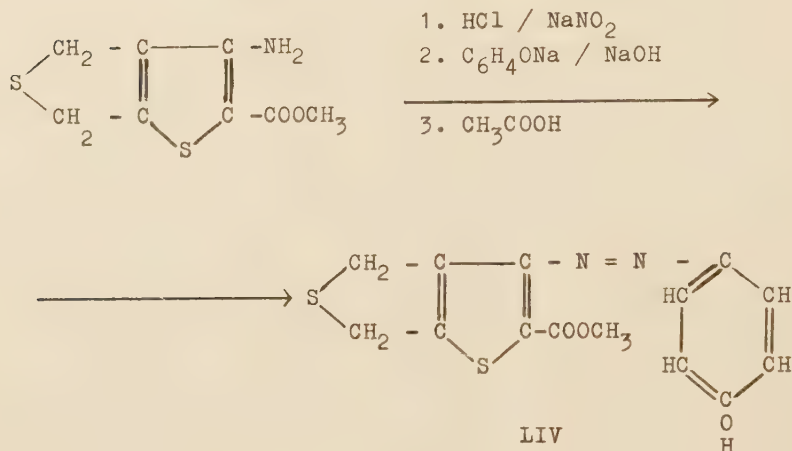
	Kristall- form	Schmp.	Ausbeute
$R = \text{CH}_3$ $R' = \text{H}$ LI	farblose Nadeln	60°	88 %
$R = \text{CH}_3$ $R' = \text{CH}_3$ LII	farblose Büschel	77°	58 %
$R =$ $R' = \text{S} \begin{array}{l} \text{CH}_2- \\ \text{CH}_2- \end{array}$ LIII	gelbbraune Nadeln	159°	54 %

Alle Substanzen sind wasserdampfflüchtig und reduzieren wie Diphenylamin ammoniakalische Silbernitratlösung.

6) Diazotierung und Kupplung.

Auch die Substitution der 4-Stellung änderte nichts an der Fähigkeit der Aminogruppe in unseren Aminoestern Diazoniumsalze zu bilden und Kupplungsreaktionen einzugehen. Wie am Beispiel des Aminoesters XXVII gezeigt, läßt sich die Diazotierung auf normalem Wege durchführen. Durch Kupplung mit Natriumphenolat erhielten wir daraus

praktisch quantitativ den Azofarbstoff LIV.



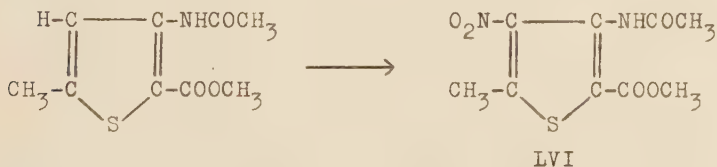
7) Nitrierung.

Bei dem von uns dargestellten 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV) ist die als sehr reaktionsfähig bekannte 5-Stellung noch unbesetzt. Wir versuchten daher nach den herkömmlichen Methoden durch Halogenierung oder Nitrierung eine Kernsubstitution zu erreichen, erhielten aber stets nur vollkommene Zersetzung der Substanz zu gelben gummiähnlichen Massen. Erst als wir die Aminogruppe durch Acetylierung geschützt und als Lösungsmittel gekühlte konz. Schwefelsäure verwendet hatten, gelang es den 5-Nitro-4-methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester LV zu fassen. Er kristallisiert aus Wasser in gelblichen Nadeln vom Schmp. 176° .

Dadurch, daß wir dann die Nitrierung durch Zufügen äquivalenter Mengen Kaliumnitrat durchführten, erreichten wir eine Ausbeute von 73 % d. Th.



Auch die von H. Fießelmann u. H. Meckl ¹²⁾ dargestellten 3-Acetaminothiophencarbonsäureester ließen sich nun nach dieser Methode nitrieren. Den zu unserer Substanz LV stellungsisomeren 4-Nitro-5-methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LVI) bekamen wir so in 63 %iger Ausbeute in gelben verfilzten Nadeln vom Schmp. 182°.

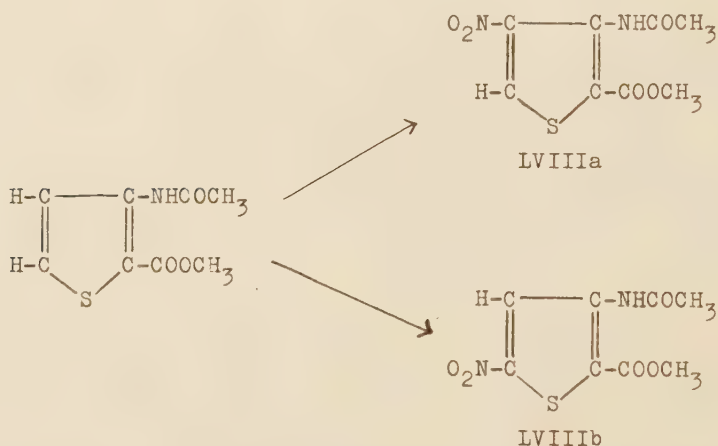


Die Nitrierung des 5-Phenyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylesters verlief insofern anders, als wir hier trotz Anwendung äquivalenter Mengen Kaliumnitrat immer ein Dinitroprodukt (LVII) isolieren konnten. Mit einem Überschuß von Salpetersäure umgesetzt, fällt es in einer Ausbeute von 68 % d. Th. in Form farbloser Prismen vom Schmp. 231° an.

Umgekehrt erhielten wir bei der Nitrierung des 3-Acetylaminothiophencarbonsäure-(2)-esters in allen Fällen nur ein Mononitroprodukt (LVIII). Größere als äquivalente Mengen Kaliumnitrat verminderten nur die Ausbeute.

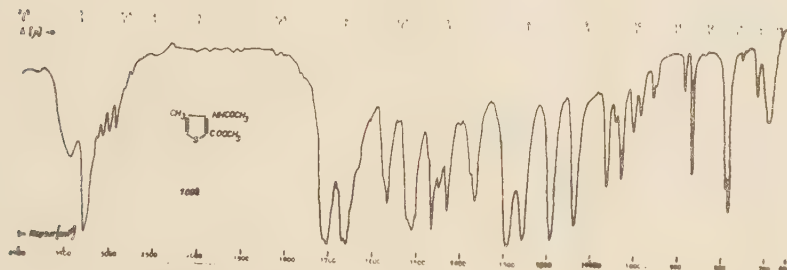
Die Substanz kristallisiert aus Wasser in leuchtend gelben Nadeln vom Schmp. 182⁰.

Auf Grund der, wie bei Substanz LV, tiefgelben Farbe ist schon angedeutet, daß auch hier die Nitrogruppe in die 4-Stellung eingetreten ist. Einen Beweis dafür versuchten wir aus den Aussagen der U.R.-Spektren zu bekommen.

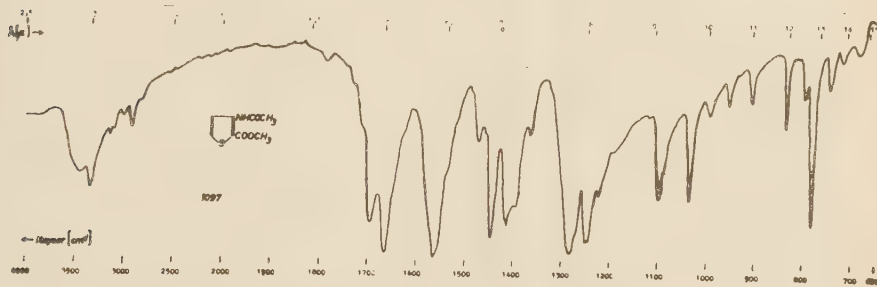


Um jedoch trotz fehlender einschlägiger Literatur für die Nitrobanden eine einigermaßen sichere Zuordnung treffen zu können, stellten wir uns zum Vergleich auch noch die Spektren der entsprechenden noch nicht nitrierten 3-Acetamiothiophencarbonsäure-ester her.

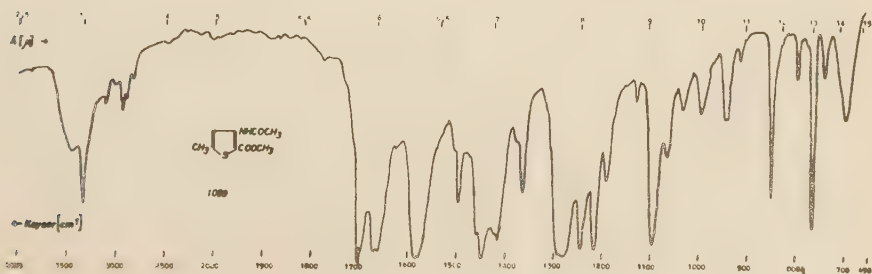
4-Methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester (XXXVII)



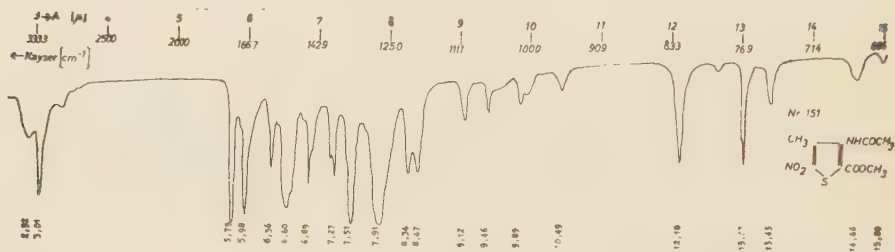
3-Acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester



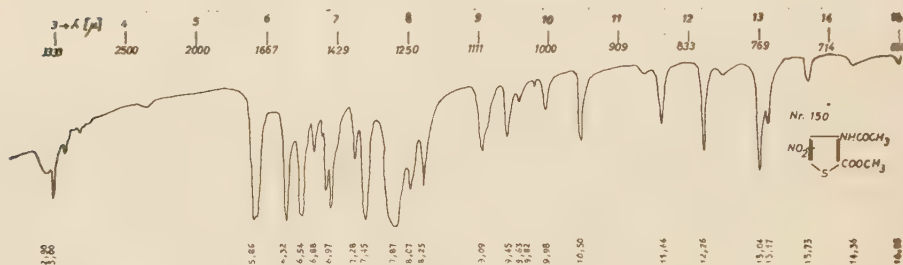
5-Methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester



5-Nitro-4-methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-
methylester (LV)



4-Nitro-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester (LVIII)



4-Nitro-5-methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-
methylester (LVII)

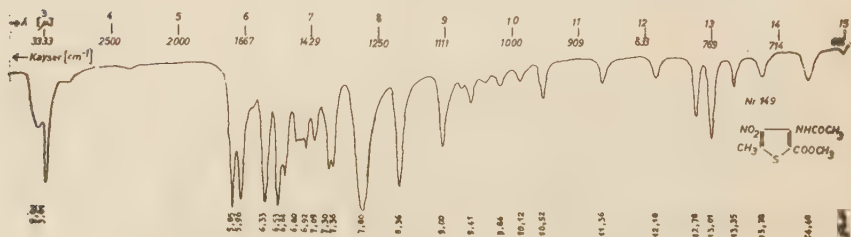


Tabelle VIII

Übersicht der Banden im Bereich von 1260-1376 und 1477-1584 cm^{-1}

<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1[N+](=O)[O-]</chem> LV	1263 1332 1376	1517 1527 1575	cm^{-1}
		$\Delta: \downarrow -3$ $\Delta: \downarrow -3$	Δcm^{-1}
<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1</chem> XXXVII	1260 - 1371	1514 - 1572	cm^{-1}
<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1[N+](=O)[O-]</chem> LVIII	1272 1344 1374	1488 1532 1581	cm^{-1}
		$\Delta: \downarrow -9$ $\Delta: \downarrow -9$	Δcm^{-1}
<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1</chem>	1286 - 1370	1479 - 1572	cm^{-1}
<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1[N+](=O)[O-]</chem> LVI	1280 1357 1368	1504 1532 1584	cm^{-1}
		$\Delta: \downarrow -4$ $\Delta: \downarrow -4$	Δcm^{-1}
<chem>CC(=O)Nc1cc(C)cc(=O)oc1</chem>	1280 - 1368	1500 - 1580	cm^{-1}

Auf Grund der Ergebnisse verschiedener Arbeiten ²¹⁾²²⁾²³⁾ sind für die C-NO₂ Valenz am aromatischen System charakteristische Absorptionen bei 1360 cm⁻¹ (symmetrische Schwingung) und 1530 cm⁻¹ (asymmetrische Schwingung) zu erwarten.

Tatsächlich ergab sich beim Vergleich unserer Spektren, daß in diesen beiden Bereichen die Nitrokörper Banden aufweisen, die den entsprechenden nicht nitrierten Verbindungen fehlen (s. Tabelle auf S. 44).

Die Absorptionen im Bereich von 1260 - 1286 cm⁻¹ (1. Spalte in unserer Tabelle) dürften nach den Angaben von Colthup ²⁵⁾ (1250 - 1310 cm⁻¹ für ungesättigte bzw. aromatische Ester wie Acrylate, Benzoate, Phtalate) der C-O-R -Schwingung der Estergruppe zuzuordnen sein.

Die sehr starken Banden bei 1332 - 1357 cm⁻¹ (2. Spalte), die nur im Spektrum der nitrierten Verbindungen auftreten, sind demnach sicher durch die symmetrische C-NO₂-Schwingung verursacht (1360 cm⁻¹ am aromatischen System).

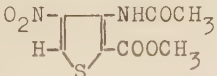
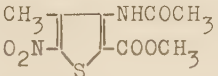
Für die daran angrenzenden sehr starken und breiten Banden bei 1368 - 1376 cm⁻¹ (3. Spalte) ist die Zuordnung zur sym. -CH₃ -Deformationsschwingung, die nach Rasmussen ²⁶⁾ bei 1370 - 1385 cm⁻¹ auftritt, eindeutig.

Im nächsten Bereich 1479 - 1584 cm⁻¹ (4., 5. u. 6. Spalte) hat uns die eigenartige Charakteristik eines dort auftretenden Bandenpaares die Klärung der Zuordnung sehr erleichtert. Nach Colthup ²⁵⁾ liegen die Absorptionen der aromatischen -C=C- -Schwingung bei 1493 - 1504 cm⁻¹ und 1575 - 1650 cm⁻¹. Randall, Fowler u.a. ²⁷⁾ geben als weitere Eigenschaft dieses Bandenpaares an, daß es meist in einem Abstand von 80 - 100 cm⁻¹ auftritt und seine Lage bei Änderung des Substitutionstyps parallel ändert.

Wie die Differenzenangaben in der Tabelle VIII zeigen, ist dieser parallele Frequenzgang auch in unseren Spektren genau erfüllt.

Damit ist nun auch die Zuordnung der dazwischen liegenden, nur im Spektrum der nitrierten Substanzen vorhandenen Absorptionen bei $1527 - 1532 \text{ cm}^{-1}$ (5. Spalte) gesichert. Sie entsprechen der asym. C-NO₂-Schwingung, die wie bereits erwähnt am aromatischen System Anlaß zum Auftreten einer starken Bande bei 1530 cm^{-1} gibt.

Tabelle IX
Absorptionen der C-NO₂ Valenz

						
LVI		LVIII		LV		
=====						
sym.	1344	← -13	1357	-25 →	1332	cm ⁻¹
asym.	1532	← 0	1532	-5 →	1527	cm ⁻¹

$\Delta_{\text{cm}^{-1}}$

$\Delta_{\text{cm}^{-1}}$

Δcm⁻¹

Δcm⁻¹

Aus dem Vergleich der Lage der nun eindeutig zugeordneten Nitrobanden konnten wir weitere Stützen für unsere auf Grund der Farbe getroffene Annahme finden, daß bei der Darstellung der Substanz LVIII die Nitrogruppe nicht in die sonst bevorzugte freie 5-Stellung, sondern in die 4-Stellung eingetreten ist.

Über die Abhängigkeit der Lage der Nitrobanden von Typ und Grad der Substitution sind in der Literatur

noch wenig Angaben zu finden, doch deutet schon die gleiche Lage der asym. Schwingungsbande bei Substanz LVIII und LVI daraufhin, daß sich die Nitrogruppe beide Male an derselben Stelle im Kern, in der 4-Stellung befindet. Bestärkend sei dazu die Beobachtung von L. J. Bellamy ²⁴⁾ angeführt, daß die Nitrobanden bei p-ständigen negativen Substituenten (bei der Substanz LV ist das die Estergruppe) nach kleineren Frequenzen hin verschoben werden.

Für die Abweichung der Absorption der symmetrischen C-NO₂-Schwingung nach kleineren Frequenzen zwischen Substanz LVI und LVIII vermuten wir eine Wasserstoffbrücke zur nachbarständigen Methylgruppe als Ursache.

Die ca. doppelt so starke Abweichung dieser Bande zwischen den Verbindungen LV und LVIII läßt sich so erklären, daß bei der Substanz LV zusätzlich zu der bei Verbindung LVIII nicht vorhandenen Wasserstoffbrücke noch die Nachbarschaft des negativen Schwefels eine Auflockerung der C-NO₂ Bindung und damit eine weitere Verschiebung der Absorption nach der Seite kleinerer Frequenzen verursacht.

9) Reduktion von Nitrothiophenen und Darstellung von 3-Methyl-5-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester.

Da wir nun in der Lage waren, Nitroaminothiophencarbonsäureester in präparativen Mengen darzustellen, versuchten wir auch, sie zu Diaminoestern zu reduzieren. Mit den üblichen Reduktionsmethoden wie Fe, Zn oder Sn in Salzsäure, Schwefelsäure oder Eisessig trat meist rasche Zersetzung der Substanz unter H₂S-Entwicklung ein. Sicher wurde dabei durch Verseifung die stabilisierende Acetylgruppe abgespalten. Wir versuchten

daraufhin eine von O. Dann ²⁸⁾ bereits mit Erfolg zur Darstellung von Aminothiophencarbonsäureestern verwendete Reduktionsmethode mit amalgamiertem Aluminium in feuchtem Äther.

Wir arbeiteten sie zuerst am Beispiel des zur dort eingesetzten Nitroverbindung homologen 3-Methyl-5-nitrothiophencarbonsäure-(2)-esters nach. Die Reduktion, die nur mit sehr reinem Aluminium in Gang zu bringen war, ergab trotz des zur Verhinderung von Kondensationen durchgeführten Einleitens von CO_2 viel Nebenprodukte. Der 3-Methyl-5-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester LIX ging bei der fraktionierten Destillation neben viel, sowohl höher als auch tiefer siedenden Verunreinigungen, von denen er nur schlecht zu trennen war, bei $105^\circ/0,001 \text{ mm}$ als zähes gelbes Öl über. An der Luft verfärbt er sich schon nach kurzer Zeit unter Zersetzung tiefrot. Wegen seiner Unbeständigkeit konnten wir ihn nur in Form seines mit Essigsäureanhydrid erhaltenen N-Acetylderivates LX bestimmen.

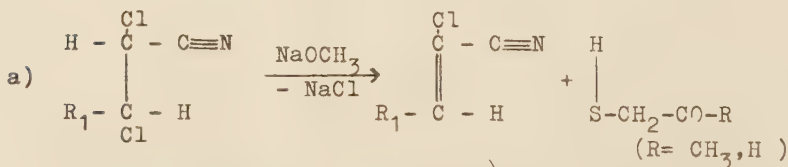
Als wir dann ebenfalls nach dieser Methode unsere Nitroacetaminothiophencarbonsäureester IV, LVI und LVIII reduzierten, erhielten wir als Ätherrückstand tiefrot gefärbte, zähe Massen aus denen wir keine definierte Substanz isolieren konnten. Im Gegensatz zu den früheren Reduktionsversuchen jedoch, zeigte hier eine intensiv blutrote Fichtenspanreaktion der fast farblosen verdünnten ätherischen Lösung, daß zumindest kleine Anteile zum Diaminoester reduziert wurden.

VI. Umsetzungen von Mercaptoaceton und Mercaptoacetaldehyd mit α,β -Dichlornitrilen.

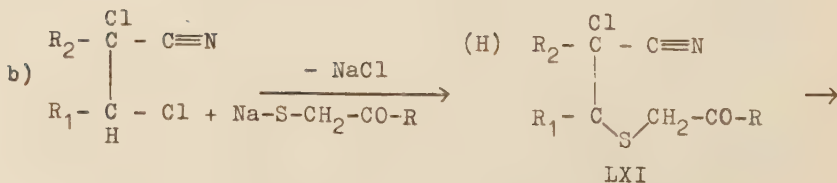
1) Reaktionsschema

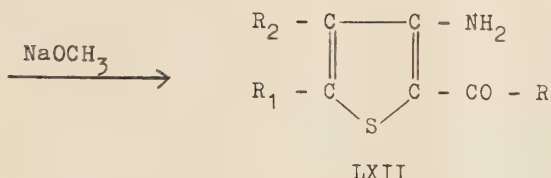
Mercaptoaceton und Mercaptoacetaldehyd sind nur in Form ihrer Dimeren, der 2,5-Dihydroxydithiane-(1,4) darzustellen und einige Zeit haltbar. Als solche haben wir sie zur Umsetzung verwendet. Sie monomerisieren aber bei Gegenwart alkalischer Katalysatoren so rasch, daß dadurch keine Verzögerung im Reaktionsablauf zu bemerken ist.

Dem ersten Teil der "Eintopfreaktion" mit Dichlornitrilen liegen hier, wie bei der Darstellung der 3-Aminothiophencarbonsäureester, je nachdem ob ein unverzweigtes oder α -substituiertes Dichlornitril eingesetzt wird, wieder die beiden Wege a) und b) zu Grunde.



NaOCH₃





Beide führen zu Thioäthern derselben allgemeinen Formel LXI. Diese cyclisieren nun unter dem Einfluß weiterer Mengen Natriummethylat glatt zu 3-Amino-2-acetylthiophenen LXII, wobei die Reaktion analog über dieselben Stufen verläuft, wie sie bei der Darstellung der 3-Aminothiophencarbonsäureester (Kap. IV, 1) skizziert wurden.

2) Darstellung von Zwischenprodukten der "Eintopfsynthese".

Um die für die "Eintopfsynthese" mit ihrer Vielzahl von Einzelvorgängen günstigsten Bedingungen rascher ermitteln zu können, haben wir zunächst die Reaktionen ihres ersten Teiles, die zur Bildung der Halogenthioäther LXI führen, für sich allein durchgeführt.

Durch Piperidin katalysiert, konnten wir z. B. Mercaptoacetone glatt an α -Chlor- α,β -ungesättigte Nitrile anlagern.

Auch wenn wir entsprechend der Teilreaktion a) im obigen Schema von unverzweigten α,β -Dichlornitrilen ausgingen, ließen sich durch Zufügen von methanolischer Natriummethylatlösung Abspaltung von HCl zum ungesättigten Nitril und Anlagerung von Mercaptoacetone in einem Zug erreichen. Wir erhielten so die Halogenthioäther LXIII u. LXIV mit denselben Ausbeuten wie oben.

Die Teilreaktion b), die bei der Umsetzung der α -substituierten Dichlornitrile ablaufen muß, konnte auch für sich allein realisiert werden. Durch Eintragen von 3,6-Dimethyl-2,5-dihydroxydithian-(1,4) in vorgelegte Natriummethylatlösung entstand daraus das Na-Salz des Mercaptoacetons. Wir ließen darauf α -Methyl- α,β -dichlorpropionitril einwirken und erhielten den Thioäther LXV.

Tabelle X
 β -Cyan- β -chloräthyl - (acetonyl) - sulfide

$ \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{R}_2 - \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \\ \quad \diagdown \\ \text{R}_1 - \text{CH} \quad \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3 \end{array} $		Siedepunkt	Aus- beute
$\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_1 = \text{H}$ LXIII	farblo- ses Öl	91°/0,005 mm	65 %
$\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ LXIV	gelbes Öl	42°/ 0,01 mm	62 %
$\text{R}_2 = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = \text{H}$ LXV	gelbes Öl	32°/0,005 mm	81,5%

Alle diese Thioäther sind stabile Körper und können unter Einwirkung von Alkoholat zu den im nächsten Abschnitt aufgeführten 3-Amino-2-acetylthiophenen cyclisiert werden.

3) 3-Amino-2-acetylthiophene

Während die analoge Umsetzung von α,β -Dichlornitrilen mit Thioglykolsäuremethylester nur mit in absolutem Äther suspendierten, aktivem Natriummethylat unter

exakter Einhaltung von Eintropfdauer und Reaktions-temperatur in befriedigender Ausbeute 3-Aminothiophencarbonsäureester liefert, führt die Reaktion mit Mercaptoaceton auf viel einfachere Weise zum Erfolg. Schon mit methanolischer Natriummethylatlösung, die ein viel eleganteres Arbeiten ermöglicht, verläuft die Reaktion sehr rasch und ohne die bei der Darstellung der Aminoester fast immer auftretenden schwarzen, teerartigen Nebenprodukte. Eigenartigerweise erreichten wir hier mit festem in Äther suspendiertem Natriummethylat nur geringere Ausbeuten.

Während wir bei der Umsetzung mit Thioglykolsäureester das ganze für die Eintropfreaktion benötigte, feste Natriummethylat vorlegen mußten, ließ sich die Reaktion hier durch Zutropfen der Methylatlösung auf das Gemisch von Dichlornitril und Mercaptoaceton in Methanol stufenweise durchführen.

Den überraschend guten Verlauf der Ringschlußreaktion führen wir darauf zurück, daß hier im Vergleich zur Darstellung der Aminoester nicht nur die am Ringschluß beteiligte Methylengruppe des Mercaptoacetons vielleicht etwas stärker aktiviert ist, sondern vor allem die Möglichkeit der Verseifung zur instabilen Carbonsäure und dadurch auftretende Verluste entfallen.

Alle bisher mit Erfolg zur "Eintropfsynthese" von Amino-thiophencarbonsäureestern herangezogenen α,β -Dichlornitrile, aber nur diese, konnten wir mit Mercaptoaceton nach demselben Schema umsetzen und dabei die in Tabelle XI aufgeführten 3-Amino-2-acetylthiophene erhalten.

4) 3-Aminothiophen-2-aldehyd.

Obwohl wir uns von vornherein darüber im Klaren waren, daß die schon in der Benzolreihe sehr empfindliche Klasse der o-Aminoaldehyde beim Thiophen ebenfalls schwierig

darzustellen und zu isolieren sein wird, versuchten wir die Synthese wiederum analog dem "Eintopfschema" aus α, β -Dichlorpropionitril und Mercaptoacetaldehyd. Alle Anzeichen sprechen dafür, daß die Reaktion genau wie bei der Darstellung der 3-Amino-2-acetylthiophene glatt abläuft. Eine schon mit ganz verdünnten Reaktionslösungen auftretende blutrote Fichtenspanreaktion macht dies wahrscheinlich.

Bei der Aufarbeitung ließ sich der 3-Aminothiophen-2-aldehyd LXXVI dann auch als ein ziemlich konstant siedendes gelbes Öl vom Siedepunkt $79^{\circ}/0,001$ mm erhalten. Er ist an der Luft und bei Säureeinwirkung rasch zersetzlich und konnte daher nur in Form eines Derivates bestimmt werden.

VII. Eigenschaften und Reaktionen der 3-Amino-2-acetylthiophene.

1) Tabelle XI

$\begin{array}{c} R_2-C-NH_2 \\ \parallel \quad \diagup \\ R_1-C \quad C \\ \quad \quad \diagdown \quad \parallel \\ \quad \quad S \quad C-CO-CH_3 \end{array}$		Siedepunkt Schmelzpkt.	Aus- Beute	Fichten- spanrkt.	
$R_2 = H$ $R_1 = H$	LXVI	gelbes Öl	$51^{\circ}/0,001$	69 %	blutrot
$R_2 = H$ $R_1 = CH_3$	LXVII	orange Kristalle	$90^{\circ}/0,008$ 64°	77 %	hellrot
$R_2 = H$ $R_1 = C_6H_5$	LXVIII	goldfarb. Blättchen	137°	78 %	blutrot
$R_2 = CH_3$ $R_1 = H$	LXIX	gelbe Kristalle	$95^{\circ}/0,005$ 82°	62 %	gelb- orange
$R_2 = CH_3$ $R_1 = CH_3$	LXX	gelbrote Kristalle	122°	65 %	ocker - orange

2) N-Acylderivate, Diazotierung und Kupplung.

Für Aminoketone zeigen vor allem die festen, substituierten Aminoacetylthiophene eine überraschende Beständigkeit, die wahrscheinlich durch eine Wasserstoffbrücke zwischen Amino- und Carbonylgruppe verursacht wird. Sehr empfindlich sind sie jedoch gegenüber Spuren von Säure. Dadurch ist auch ihre Acylierung erschwert und gelingt nicht immer.

Durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid bzw. nach Schotten-Baumann mit Benzoylchlorid in Pyridin erhielten wir die N-Acetyl- (LXXI) und N-Benzoylderivate (LXXII).

Alle dargestellten 3-Amino-2-acylthiophene reagierten nicht mit irgendeinem der üblichen Keton- bzw. Aldehydreagentien. Umsetzungsversuche mit Hydrazin, 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Dimethon und Dianilinoäthan waren erfolglos.

Auch die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe ist verändert, denn mit Phenylisocyanat trat keine Umsetzung zum Harnstoffderivat ein.

Diazotierung und Kupplung lassen sich dagegen bei tiefen Temperaturen leicht und glatt durchführen. Die Reaktion läuft auch bei Temperaturen von ca. -30° noch rasch und vollständig ab. Bei höheren Temperaturen dagegen sind die Zwischenstufen - Aminhydrochlorid und Diazoniumsalz - nicht genügend haltbar. Aus einigen 3-Aminoacylthiophenen konnten wir nur Azofarbstoffe als Derivate darstellen. Schwierigkeiten ergaben sich dann bei der Bestimmung dieser Substanzen, denn infolge ihrer schlechten Löslichkeitseigenschaften konnten wir sie durch Umkristallisation nur ungenügend reinigen und bei der Analyse gaben sie zudem noch stark streuende Werte.

Tabelle XII

Derivate der 3-Amino-2-acylthiophene

$ \begin{array}{c} R_2-C-NH_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ R_1-C \quad C-CO-CH_3 \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad S \end{array} $	Derivat	Kristall- form	Schmp.
$R_2 = H$ $R_1 = CH_3$ LXVI	N-Acetyl- LXXI	farblose Kristalle	99°
$R_2 = H$ $R_1 = C_6H_5$ LXVII	N-Benzoyl- LXXII	gelbe Nadeln	170°
$R_2 = H$ $R_1 = H$ LXVIII	gekuppelt m. β-Naphthol LXXIII	karminrote Nadeln	226- 228°
$R_2 = CH_3$ $R_1 = H$ LXIX	gekuppelt m. Naphthol-AS LXXIV	braune Kristalle	236- 237°
$R_2 = CH_3$ $R_1 = CH_3$ LXX	gekuppelt m. Naphthol-AS LXXV	rotbraune Kristalle	218- 219°
$ \begin{array}{c} HC-C-NH_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ HC \quad C-CHO \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad S \end{array} $ LXXVI	gekuppelt m. 1-Phenyl-3- methylpyrazo- lon-(5) LXXVII	kaffeebraune Nadeln	234°

Experimenteller Teil

I. Hinweise zur Darstellung von Ausgangsstoffen

1) Thioglykolsäuremethylester

Das technische Produkt der Fa. Appel & Co., Forchheim ergibt bei einmaliger fraktionierter Destillation zu ca. 70 % eine Fraktion vom Sdp. $45^{\circ}/13$ mm Hg von genügender Reinheit. Unterschiede zu dem selbst nach der Methode von Clinton und Laskowski ¹⁶⁾ aus Thioglykolsäure hergestellten Ester ergaben sich nicht.

Die Dichte bei $17,5^{\circ}$ beträgt 1,174

2) Thionylchlorid

Zur Wasserabspaltung aus Cyanhydrinen ist ein besonders reines Thionylchlorid erforderlich, das wir anfänglich aus dem technischen Produkt nach den Angaben von H. Wolf-ram ³⁵⁾ hergestellt haben. Mit demselben Erfolg verwendeten wir später ein farbloses Präparat. Wir erhalten es wesentlich einfacher nach einer BASF-Patentvorschrift von 1952 durch Destillieren von 6 Vol.-Teilen technischem Thionylchlorid über 1 Vol.-Teil Leinöl.

3) Amalgamiertes Aluminium nach O. Dann ²⁸⁾

Man zerkleinert 4 g reines Aluminium zu Schnitzeln und schüttelt sie in einem 500er Erlenmeyerkolben zuerst mit 20 ml 10 %iger Quecksilber(II)cyanidlösung, dann mit ca. 80 ml konz. Natronlauge. Das sich stark erhitzende und aufschäumende Gemisch wird nach einigen Sekunden abdekantiert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Dann saugt man die Schnitzel auf einer Nutsche ohne Filter ab. Noch bevor sie trocken gesaugt sind, wäscht man

sie mit Methanol, Aceton und Äther und setzt das noch ätherfeuchte Produkt sofort ein.

4) Methanolfreies Natriummethylat

Ansatz für 0,25 Mol (13,5 g):

6 g Natrium werden in 60 ml absolutem Methanol vermisch mit 40 ml absolutem Benzol zum Schluß unter Erhitzen am Rückfluß gelöst. Nach der Auflösung werden Benzol und überschüssiges Methanol im Vakuum abgezogen. Das Methylat suspendiert man dann noch zweimal in einem Gemisch von je 40 ml absolutem Benzol und 20 ml abs. Äther, das man dann durch Erhitzen auf dem Wasserbad zum Schluß im Wasserstrahlpumpenvakuum wieder abdestilliert. Ebenfalls im Vakuum wird dann durch 15minütiges Erhitzen auf 180° getrocknet. Um jeden Feuchtigkeitseinfluß auszuschalten wird das Natriummethylat gleich in dem Gefäß dargestellt, in dem es anschließend in Äther suspendiert, sofort zur Umsetzung gelangt.

5) 2-Cyancyclopentanon-(1)

Durch Ringschluß von Adipinsäuredinitril mit Natrium in Alkohol und anschließende Hydrolyse des entstandenen 2-Cyancyclopentanonimins ³⁴⁾ konnten wir zwar eine geringe Menge dieser Substanz darstellen, die Hauptmenge haben uns freundlicherweise Herr Prof. Dr. G. Hesse und Herr Dipl.-Chem. H. Wenz überlassen.

6) 1-Cyancyclohexen-(1,2)

Zur Darstellung dieses Präparates aus Cyclohexanon über dessen Cyanhydrin bedienten wir uns einer Vorschrift von H. Fießelmann und H. Wolfram ³⁵⁾.

7) α -Phenylcrotonnitril

134 g (1 Mol) Propiophenon werden mit 150 ml Äther verdünnt und mit 10 Tropfen Piperidin und 27 g (1 Mol) wasserfreier Blausäure unter Rühren vermisch. Die Temperatur steigt dabei von 10 auf 30°. Das Gemisch läßt man dann in einem mit einem Blaugelröhrchen verschlossenen Gefäß einen Tag unter einem gut ziehenden Abzug oder im Freien stehen. Zur Dehydratisierung tropft man dann unter Rühren 131 g (1,1 Mol) gereinigtes Thionylchlorid zu und destilliert den Äther auf dem Wasserbad ab. Den Rückstand unterwirft man der Wasserdampfdestillation und extrahiert ihn aus dem Destillat mit Methylenchlorid. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird er mit 20 g Pyridin am Steigrohr 2 Stunden auf 140° erhitzt. Dann nimmt man anschließend wieder in Methylenchlorid auf und wäscht Pyridin und Pyridinhydrochlorid mit Wasser aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fraktioniert man den Rückstand. Bei 105-132° und 12 mm gehen 55 g (38,5 % d. Th.) als gelbes Öl über. Diese Fraktion ist chlorfrei und besteht aus dem auch durch mehrfaches Fraktionieren über eine Raschigkolonne nicht mehr trennbaren Gemisch der cis-trans Isomeren des α -Phenylcrotonnitrils.

8) α -Methylzimtsäurenitril

Die Darstellung erfolgt genau wie beim α -Phenylcrotonnitril beschrieben aus Phenylaceton. Zur Dehydratisierung ist hier jedoch 2stündiges Erhitzen unter Rückfluß erforderlich. Bei einem 1 molaren Ansatz (134 g Phenylaceton) geht das Gemisch der Isomeren als gelbes Öl bei 108-134°/15 mm mit einer Ausbeute von 48 g (33,5 % d.Th.) über.

9) α -Formyl-, α -Acetyl- und α -Benzoylbenzylcyanid

stellten wir durch Claisenkonensation aus Benzylcyanid und Ameisen- bzw. Essigsäureester mit Natrium in Äther ³¹⁾ und Benzoessäureester mit Kalium in Benzol ³²⁾ dar. Man erhält zuerst die Na- bzw. K-Enolate in guten Ausbeuten, die dann durch Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure und Extraktion mit Äther in die freien β -Ketonitrile überführt werden.

Schmelzpunkte:	α -Formylbenzylcyanid	157°
	α -Acetyl " "	89°
	α -Benzoyl " "	92°

10) 2,5-Dihydroxydithian-(1,4)

155 g (1 Mol) technisches Chloracetaldehyddiäthylacetal wird durch Erhitzen mit 350 ml 20 %iger Schwefelsäure verseift und das Gemisch über eine Kolonne, oder einen senkrecht dazwischengeschalteten, zur Hälfte mit Wasser gefüllten Liebigkühler bis zur Siedetemperatur des Wassers destilliert. Das Destillat besteht aus einer konzentrierten Lösung von Chloracetaldehyd in einem Alkohol/Wasser Gemisch. Von ihm wird bei Temperaturen unter -5° soviel in eine am besten mit Aceton/Trockeneis gekühlte und mit Schwefelwasserstoff gesättigte Lösung von 40 g (1 Mol) NaOH in 400 ml Wasser eingerührt, bis die Lösung neutral, höchstens schwach sauer reagiert.

Den Niederschlag wäscht man zuerst gut mit mehreren Portionen Eiswasser, dann mit Alkohol und Äther und trocknet ihn. Der Schmelzpunkt der reinen Substanz liegt bei 142-145°. Ausbeute ca. 80 % d.Th.(~ 62 g).

11) 3,6-Dimethyl-2,5-dihydroxydithian-(1,4)

Die Darstellung erfolgt wie beim Grundkörper (s. u. 10)) beschrieben durch Eintragen von 185 g (2 Mol) Chloraceton in eine auf -10° gekühlte und mit H_2S gesättigte Lösung von 80 g (2 Mol) NaOH in 500 ml Wasser. Da dieses Produkt ebenfalls nicht durch Umkristallisation gereinigt werden kann, muß es sorgfältig zuerst mit Eiswasser, dann mit Alkohol und Äther gewaschen werden. Gut getrocknet hat es einen Schmelzpunkt von 108° . Ausbeute ca. 68 % d.Th. (~ 125 g).

12) 3-Methyl-5-nitrothiophencarbonsäure-(2)-ester

Diese Substanz wurde von H. Fießelmann, H. Habicht und M. Schneider ²⁹⁾ ³⁰⁾ synthetisiert und beschrieben. Wir haben sie nach den dort angegebenen Vorschriften dargestellt.

13) α,β -Dichlorpropionitril, α,β -Dichlorbuttersäurenitril und α,β -Dichlordihydrozimtsäurenitril

Diese Verbindungen haben wir ebenfalls durch Chloraddition an die ungesättigten Nitrile erhalten. Vorschriften zu ihrer Darstellung sind in der Dissertation von H. Meckl ¹²⁾ angegeben.

II. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen

Immoniumchlorid des $\{\alpha\text{-Imino-}\beta\text{-phenyl-}\text{äthyl}\}\text{-(carboxymethyl)-sulfids (III)}$

11,7 g (0,1 Mol) destilliertes Benzylcyanid und 9,2 g (0,1 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure werden in 100 ml abs. Äther gemischt, unter Kühlung mit HCl-Gas gesättigt und mehrere Tage stehen gelassen. Mit einer Ausbeute von 22,8 g (93 % d.Th.) fällt das Produkt sehr rein in Form farbloser Kristalle an, die sich bei 147° zersetzen. Es wird abgesaugt und mit mehreren kleinen Portionen Äther nachgewaschen.

4,545 mg Sbst. 8,173 mg CO_2 1,998 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NSCl}$

(245,73)

Ber. C 48,87 H 4,51

Gef. C 49,07 -H 4,81

Immoniumchlorid des $\{\alpha\text{-Imino-}\beta\text{-cyan-}\text{äthyl}\}\text{-(carboxymethyl)-sulfids (IV)}$

6,6 g (0,1 Mol) reines Malonsäuredinitril und 9,2 g (0,1 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure werden in 700 ml abs. Äther gelöst und dann unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Man entfernt die Kühlung und läßt die Mischung im Abzug stehen. Während sich beim Erwärmen auf Zimmertemperatur allmählich wieder etwas HCl-Gas entwickelt, beginnt beim Stehen über Nacht schon das Immoniumchlorid IV auszufallen. Nach etwa drei Tagen ist die Abscheidung vollständig. Das Salz wird abgesaugt und dreimal mit 20 ml Äther gewaschen. Die Substanz fällt bereits sehr rein mit einer Ausbeute von 18,6 g (96 % d.Th.) an.

Immoniumchlorid des α -Imino- β -carbomethoxy-äthyl)-
[carboxymethyl]-sulfids (V)

Die Substanz wird mit einer Ausbeute von 20,2 g (89 % d.Th.) erhalten, wenn man wie in der für IV angegebenen Weise verfährt und bei einem Ansatz von 0,1 Mol anstelle von Malonsäuredinitril und 700 ml Äther 9,8 g (0,1 Mol) frisch destillierten Cyanessigsäuremethylester in 100 ml Äther einsetzt. Auch hier fällt das Produkt sehr rein in Form farbloser Kristalle an.

Immoniumchlorid des α -Imino- β -benzoyl-äthyl)-[carboxy-
methyl]-sulfids (VI)

7,25 g (0,05 Mol) Cyanacetophenon werden in 200 ml abs. Äther gelöst, 4,6 g (0,05 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure zugegeben und unter Kühlung mit einer Kältemischung mit HCl-Gas gesättigt. Nach etwa 8tägigem Stehen haben sich 10,5 g (78,5 % d.Th.) des Immoniumchlorids als gelber Kristallkuchen ausgeschieden. Er wird vom Äther abdekantiert, zerkleinert und mit mehreren kleinen Portionen Äther gewaschen. Das rohe Produkt zersetzt sich bei ca. 115°.

α,α -Bis-(carboxymethylmercapto)-benzoylameisensäure-
nitril (VII)

13,1 g (0,1 Mol) Benzoylcyanid (Darst. s. Org. Synth. 24, 16) und 18,4 g (0,2 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure werden mit 150 ml abs. Äther gemischt, im Eiskochsalz-Kältebad mit HCl-Gas gesättigt und 4 Tage im Abzug stehen gelassen. Es scheidet sich eine gelbe zähe Masse aus, die vom Äther abgetrennt beim

Anreiben mit Methanol kristallisiert. Ausbeute 30 g (95 % d.Th.) Aus Wasser/Methanol (1:1) umkristallisiert erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 179°.

$C_{12}H_{11}O_4NS_2$ (297,35) 4,521 mg Sbst. 7,555 mg CO_2 1,403 mg H_2O
 4,151 mg Sbst. 0,1853 ml N_2 (26°/733 mm)
 10,208 mg Sbst. 16,030 mg $BaSO_4$

Ber.	C	48,46	H	3,73	N	4,71	S	21,57
Gef.	C	48,50	H	3,69	N	4,91	S	21,57

[β-Cyan,β-phenyl-äthylen] - [carboxymethyl]-sulfid (VIII)

14,5 g (0,1 Mol) α-Formylbenzylcyanid und 9,2 g (0,1 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure werden in 400 ml abs. Äther gelöst, bzw. suspendiert (das α-Formylbenzylcyanid ist in der angegebenen Menge Äther nicht vollständig löslich, geht aber in dem Maße wie es reagiert in Lösung). Man leitet dann wieder im Eis-Kochsalz-Kältebad bis zur Sättigung HCl-Gas ein und läßt die Mischung im Abzug stehen. Bereits nach zwei bis drei Tagen beginnen sich die ersten violetten Kristalle abzuscheiden. Nach etwa acht Tagen ist die Reaktion vollständig und nun engt man den von den Kristallen abdekantierten Äther bis auf etwa 50 ml ein und saugt die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle ab. Beide Kristallfraktionen werden vereinigt und aus viel Wasser oder Ameisensäure umkristallisiert. Man erhält mit einer Ausbeute von 22 g (95 % d.Th.) farblose Nadeln mit einem Schmp. von 157°. Bei 145° wandelt sich die Substanz in eine andere Kristallform um und beginnt zu sublimieren. Sie ist in Aceton, Methanol und Essigsäureanhydrid gut löslich.

	3,945 mg Sbst. 8,656 mg CO ₂ 1,496 mg H ₂ O			
C ₁₁ H ₉ O ₂ NS				
(219,26)	Ber.	C	60,24	H 4,14
	Gef.	C	59,88	H 4,24

p-Bromphenacylester (XXII)

2,2 g (0,01 Mol) VIII werden in der Hitze in der eben nötigen Menge Wasser gelöst und mit 2n NaOH neutralisiert. Dann werden 2,9 g (0,01 Mol) p-Bromphenacylbromid und 20 ml Äthanol zugegeben und das Gemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren 3,5 g (81 % d.Th.) Ester in Form farbloser Blättchen aus. Aus Wasser/Aceton 1:5 umkristallisiert hat er einen Schmp. von 146°.

	4,386 mg Sbst. 8,843 mg CO ₂ 1,307 mg H ₂ O			
C ₁₉ H ₁₄ O ₃ NSBr				
(416,29)	Ber.	C	54,82	H 3,39
	Gef.	C	55,02	H 3,34

Phenacylester (XXIII)

Die Darstellung erfolgt wie beim p-Bromphenacylester. Bei einem 0,01 molaren Ansatz werden 1,6 g ω-Chloracetophenon eingesetzt. Der Ester fällt in rosa Nadeln mit einer Ausbeute von 2,6 g (77 % d.Th.) an. Aus Methanol umkristallisiert erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 121°.

	4,491 mg Sbst. 11,075 mg CO ₂ 1,765 mg H ₂ O			
C ₁₉ H ₁₅ O ₃ NS				
(337,38)	Ber.	C	67,63	H 4,48
	Gef.	C	67,31	H 4,40

[β-Phenyl-β-cyan-α-methyl-α-hydroxyäthyl] - [carboxy-methyl] -sulfid (IX)

47,7 g (0,3 Mol) Acetylbenzylcyanid und 27,6 g (0,3 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure löst man in 500 ml absolutem Äther und sättigt unter Kühlung mit HCl-Gas. Nach vier-tägigem Stehen destilliert man den Äther ab und zieht die letzten Reste auf dem Wasserbad im Wasserstrahl-vakuum ab. Das zurückbleibende Öl wird dann in 20 %iger Essigsäure in der Hitze gelöst und mit A-Kohle gekocht und filtriert. Nach dem Erkalten scheidet es sich am Boden ab. Es wird im Scheidetrichter abgetrennt und in einer Abdampfschale im Vakuumexsiccator über NaOH ge-trocknet. Ausbeute nach dem Umfällen 50,5 g (67 % d.Th.)

5,330 mg Sbst. 11,296 mg CO₂ 2,390 mg H₂O

C₁₂H₁₃O₃NS

(251,30)

Ber. C 57,35 H 5,21

Gef. C 57,83 H 5,01

1-Carboxymethylmercapto-cyclopenten-(1,2)-carbon-säure-(2)-amid (XII)

2,2 g (0,02 Mol) 2-Cyancyclopentanon-(1) werden mit 1,85 g (0,02 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure und 150 ml abs. Äther gemischt und unter Kühlung auf ca. -10° mit HCl-Gas gesättigt. Nach mehrtägigem Stehen fällt das Reaktionsprodukt in Form gelber Nadeln mit einem Schmp. von 145° und einer Ausbeute von 2,8 g (69 % d.Th.) aus. Beim Umkristallisieren aus Wasser oder verdünntem Eisessig tritt Hydrolyse an der Cyangruppe ein und das Säureamid (XII) fällt beim Erkalten in goldbraunen Nadeln, die aus verd. Ameisen-säure umkristallisiert werden können an. Sie sind auch

in Aceton und Methanol gut löslich und schmelzen bei 220° unter Zersetzung.

4,411 mg Sbst. 7,132 mg CO₂ 2,001 mg H₂O

C₈H₁₁O₃NS

(201,24)

Ber. C 47,74 H 5,51

Gef. C 47,50 H 5,62

4-Cyanthiophanon-(3) (XV)

26,6 g (0,5 Mol) frisch destilliertes Acrylnitril und 53 g (0,5 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden gemischt und im Laufe von 2 Stunden in 150 ml (= 0,6 Mol) 4n Natriummethylatlösung eingerührt und anschließend 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nachdem die Mischung über Nacht gestanden hat, wird das Na-Enolat des 4-Cyanthiophanon-(3) abgesaugt, das Filtrat weitgehend eingedampft und die Nachfraktion mit der Hauptmenge des Enolats vereinigt. Das Na-Enolat, das man so mit einer Ausbeute von 42,5 g (57 % d.Th.) erhalten hat, wird mit Petroläther gewaschen und abgesaugt. Dann überschichtet man es in einem großen Scheidetrichter mit 700 ml Äther, fügt unter ständigem Schütteln portionsweise bis zur stark sauren Reaktion 2n Schwefelsäure zu und schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit Portionen von 200 ml Äther aus. Als Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung bleibt das 4-Cyanthiophanon-(3) (XV) in sehr reiner Form mit einer Ausbeute von 35 g (55 % d.Th.) als schwach gelb gefärbte wachsartige Kristallmasse. Aus Methanol/Wasser oder Benzol/Ligroin erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 70°. Sie sind in Aceton, Äther und Methanol löslich. Die methanolische Lösung zeigt eine schmutzigrüne Fluoreszenz, die auf Wasserzusatz nach violett umschlägt. Das 4-Cyanthiophanon-(3) gibt mit methano-

lischer FeCl_3 -Lösung auch eine rasch verschwindende blaugrüne Farbreaktion.

4,626 mg Sbst. 8,045 mg CO_2 1,650 mg H_2O
3,883 mg Sbst. 3,05 ml n/50 J_2

$\text{C}_5\text{H}_5\text{ONS}$

(127,16)

Ber.	C	47,22	H	3,96	S	25,22
Gef.	C	47,47	H	3,99	S	25,18

2,4 Dinitrophenylhydrazon des 4-Cyanthiophanon-(3) (XVII)

1,3 g (0,01 Mol) (XV) werden in 25 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g 2,4 Dinitrophenylhydrazin in 10 ml konz. Schwefelsäure und 100 ml Methanol ca. 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einigen Stunden ist die Fällung vollständig. Der Niederschlag wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält mit einer Ausbeute von 1,8 g (59 % d.Th.) hellgelbe Kristalle, die bei 167° schmelzen.

3,708 mg Sbst. 5,873 mg CO_2 1,064 mg H_2O

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_5\text{S}$

(307,29)

Ber.	C	42,99	H	2,95
Gef.	C	43,22	H	3,21

3-Carboxymethylmercapto-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (XVI)

16,5 g (0,13 Mol) 4-Cyanthiophanon-(3) und 12 g (0,13 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure werden in 500 ml abs. Äther gelöst bzw. suspendiert und unter Kühlung mit einer Kältemischung mit HCl -Gas gesättigt. Nach ca. 3 Tagen ist die Umsetzung vollständig und das Produkt in schwach

rot gefärbten Nadeln ausgefallen. Die ätherische Lösung wird abdekantiert auf ca. 50 ml eingengt und der abgesaugte Rückstand zusammen mit der ersten Fraktion aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz fällt in blaß-orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 161° mit einer Ausbeute von 25 g (95 % d.Th.) an.

	4,135 mg	Sbst.	6,363 mg	CO ₂	1,318 mg	H ₂ O
C ₇ H ₇ O ₂ NS ₂						
(201,27)	Ber.	C	41,78	H	3,51	
	Gef.	C	41,99	H	3,57	

Phenylthioessigsäure-S-[carboxymethyl]-ester (XVIII)

12,3 g (0,05 Mol) des aus Benzylcyanid und Thioglykolsäure erhaltenen Immoniumchlorids III werden durch Aufkochen in ca. 50 ml Wasser hydrolysiert und gelöst. Das Phenylacetylcarboxymethylsulfid fällt beim Abkühlen mit einer Ausbeute von 9,6 g (91 % d.Th.) aus. Farblose Kristalle vom Schmp. 95° .

	4,782 mg	Sbst.	10,052 mg	CO ₂	2,095 mg	H ₂ O
C ₁₀ H ₁₀ O ₃ S						
(210,25)	Ber.	C	57,12	H	4,79	
	Gef.	C	57,36	H	4,90	

2-Cyanmethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) (XIX)

18,4 g (0,095 Mol) des aus Malonsäuredinitril und Thioglykolsäure erhaltenen Immoniumchlorids IV werden in ca. 200 ml Wasser durch Aufkochen gelöst, nach dem Erkalten fallen die farblosen Kristalle des 2-Cyanmethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) aus. Sie schmelzen bei 185° unter Zersetzung. Hydrolyse und Ringschluß verlaufen nahezu

quantitativ mit einer Ausbeute von 12,2 g (92 % d.Th.).

	4,493 mg Sbst.	7,073 mg CO ₂	1,221 mg H ₂ O
	2,515 mg Sbst.	0,4479 ml N ₂	(26°/739 mm)
C ₅ H ₄ ON ₂ S	10,205 mg Sbst.	16,820 mg BaSO ₄	
(140,16)			
Ber.	C 42,84	H 2,88	N 19,99 S 22,88
Gef.	C 42,96	H 3,04	N 19,77 S 22,62

2-Carbomethoxymethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) (XX)

20 g (0,088 Mol) des aus Cyanessigsäuremethylester und Thioglykolsäure erhaltenen Immoniumchlorids V werden in der Hitze in ca. 200 ml Wasser gelöst, beim Abkühlen kristallisiert das 2-Carbomethoxymethyl-thiazolin- Δ_2 -on-(4) in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 180° mit einer Ausbeute von 14,5 g (95 % d.Th.) aus.

	4,906 mg Sbst.	7,507 mg CO ₂	1,870 mg H ₂ O
	11,081 mg Sbst.	14,680 mg BaSO ₄	
C ₆ H ₇ O ₃ NS			
(173,19)	Ber.	C 41,60	H 4,07 S 18,51
	Gef.	C 41,76	H 4,26 S 18,20

2-Phenacylthiazolin- Δ_2 -on-(4) (XXI)

10 g (0,037 Mol) des aus ω -Cyanacetophenon und Thioglykolsäure erhaltenen Immoniumchlorids VI werden in 25 ml Dimethylformamid bis zu dessen Siedepunkt erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das 2-Phenacylthiazolin- Δ_2 -on-(4) in orangegelben Nadeln mit einer

Ausbeute von 6,5 g (80 % d.Th.) aus. Anstelle von Dimethylformamid können auch andere hochsiedende Lösungsmittel z. B. Butylglykol verwendet werden. Die Substanz löst sich auch in Aceton, Eisessig und Essigsäureanhydrid gut, wenig dagegen in Methanol und nicht in Benzol und Wasser. Bei 222° schmilzt sie unter Zersetzung.

	4,390 mg	Sbst.	9,694 mg	CO ₂	1,679 mg	H ₂ O
C ₁₁ H ₉ O ₂ NS						
(219,26)	Ber.	C	60,25	H	4,14	
	Gef.	C	60,26	H	4,28	

4-Phenyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester (XXV)

2,2 g (0,01 Mol) β-Cyan-β-phenyläthylen-carboxymethylsulfid(VIII) werden in 100 ml abs. Äther gelöst und mit einer aus Diactin frisch bereiteten Lösung von 0,5 g (0,012 Mol) Diazomethan versetzt. Sofort eintretende N₂-Entwicklung zeigt den Beginn der Reaktion an. Man läßt zur Nachreaktion etwa einen Tag stehen, gibt 1,1 g (0,01 Mol) Thioglykolsäuremethylester zu und gibt die Lösung in einen 3-Hals-Kolben, in dem man auf die eingangs beschriebene Weise aus 0,5 g (0,02 Mol) Natrium und 10 ml abs. Methanol frisches Natriummethylat hergestellt hat. Unter Rühren wird die Mischung 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann gibt man solange Eisessig zu, bis eine mit Wasser versetzte Probe neutral reagiert und zersetzt die Hauptmenge mit Wasser. Die Ätherschicht wird von den entstandenen Harzen abfiltriert und mit Wasser mehrmals gewaschen. Den dunklen harzigen Rückstand, der nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers verbleibt, extrahiert man mehrmals mit heißem Methanol und kocht die methanolische Lösung mit

A-Kohle. Nach dem Einengen der filtrierten Lösung fallen 0,05 g (2 % d.Th.) Aminoester aus. Er kristallisiert aus Methanol in gelben Nadeln, die bei 186° schmelzen und eine ockerfarbene Fichtenspanreaktion geben.

		4,320 mg	Sbst.	9,817 mg	CO ₂	1,760 mg	H ₂ O
C ₁₂ H ₁₁ O ₂ NS							
(233,28)	Ber.	C	61,78	H	4,75		
	Gef.	C	62,01	H	4,56		

4-Phenyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester (XXXVIII)

2,2 g (0,01 Mol) β-Cyan-β-phenyläthylen-carboxymethylsulfid (VIII) werden wie bei der Darstellung des Aminoesters XXV beschrieben, mit Diazomethan verestert und der Ester wieder gleich in der ätherischen Lösung mit frisch bereitetem Natriummethylat zum Aminoester ringgeschlossen. Den Rückstand der ätherischen Lösung erhitzt man mit 1 ml Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad, extrahiert die dunkle harzige Masse mit heißem verd. Eisessig und entfärbt die Lösung durch Kochen mit Aktivkohle. Aus dem eingengten Filtrat erhält man 0,08 g (3 % d.Th.) der N-Acetylverbindung, die aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 133° kristallisiert.

		4,579 mg	Sbst.	10,303 mg	CO ₂	1,948 mg	H ₂ O
		6,897 mg	Sbst.	0,294 ml	N ₂ (24°/742 mm)		
		9,979 mg	Sbst.	8,220 mg	BaSO ₄		
C ₁₄ H ₁₃ O ₃ NS							
(275,32)	Ber.	C	61,07	H	4,76	N	5,09 S 11,64
	Gef.	C	61,40	H	4,76	N	4,78 S 11,31

3-Carbomethoxymethylmercapto-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (XXVI)

10,1 g (0,05 Mol) 3-Carboxymethylmercapto-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (XVI), 10 ml Methanol und 0,15 ml konz. H_2SO_4 werden in 30 ml Methylenchlorid 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 100 ml Methylenchlorid zugegeben, die Methylenchloridschicht abgetrennt und zuerst mit viel gesättigter Natriumbikarbonatlösung dann mit Wasser gewaschen. Man trocknet die Lösung mit Natriumsulfat und wäscht dieses nach dem Abfiltrieren noch mehrmals mit Methylenchlorid aus. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt der Ester mit einer Ausbeute von 7 g (65 % d.Th.) zurück. Farblose Blättchen aus Methanol die bei 76° schmelzen.

4,884 mg Sbst. 8,030 mg CO_2 1,858 mg H_2O

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{NS}_2$

(215,29)

Ber. C 44,63 H 4,22

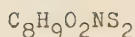
Gef. C 44,87 H 4,26

4-Amino-2',5'-dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thiophen-carbonsäure-(5)-methylester (XXVII)

6,5 g (0,03 Mol) vorausstehend erhaltenes XXVI werden in der eben nötigen Menge Methanol (ca. 50 ml) gelöst, mit 2,5 ml (0,01 Mol) 4n Natriummethylatlösung versetzt, zum Sieden erhitzt und etwa die Hälfte des Lösungsmittels abgedampft. Beim Abkühlen kristallisiert der Aminothiophencarbonsäureester aus. Er löst sich in Methanol mit auffälliger blauer Fluorescenz und gibt eine intensive rotbraune Fichtenspanreaktion.

Die Ausbeute beträgt 6 g (92 % d.Th.). Blaßrosa Nadeln aus Methanol, die bei 157° schmelzen.

2,519 mg Sbst. 4,109 mg CO₂ 0,964 mg H₂O
5,566 mg Sbst. 5,157 ml n/50 J₂



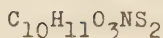
(215,29)

Ber.	C	44,63	H	4,22	S	29,79
Gef.	C	44,52	H	4,28	S	29,76

4-Acetamino-2',5'-dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thio-
phencarbonsäure-(5)-methylester (XL)

2,1 g (0,01 Mol) des Aminoesters (XXVII) verrührt man mit 1 ml Acetanhydrid und einem Tropfen konz. H₂SO₄ und erhitzt 10 Minuten auf dem Wasserbad. Die nach dem Erkalten erstarrte Masse wird mit etwas Wasser aufgenommen, abgesaugt und aus Ameisensäure umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 200°. Die Ausbeute beträgt 2 g (78 % d.Th.).

3,889 mg Sbst. 6,647 mg CO₂ 1,524 mg H₂O



(257,33)

Ber.	C	46,67	H	4,31
Gef.	C	46,64	H	4,38

α,β-Dichlorisobuttersäurenitril (XXIX)

In ein Gemisch von 68 g (1 Mol) Methacrylnitril und 14 g Pyridin leitet man Chlor ein. Durch Wasserkühlung und entsprechend langsames Einleiten hält man die Temperatur bei 20-30°. Wenn das Reaktionsgemisch 71 g (1 Mol) Chlor aufgenommen hat, beendet man das

Einleiten und nimmt in Chloroform auf. Dann wäscht man mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und zieht das Lösungsmittel ab. Bei der Destillation im Wasserstrahlpumpenvakuum erhält man bei $65^\circ/10$ mm Hg 103 g (74 % d.Th.) α, β -Dichlorisobuttersäurenitril als farblose Flüssigkeit.

α -Methyl- α, β -dichlorbuttersäurenitril (XXX)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XXIX beschrieben und leitet in ein Gemisch von 97 g (1,2 Mol) α -Methylcrotonitril (cis- und trans-Isomerengemisch) und 17 g Pyridin, 85 g (1,2 Mol) Chlor ein. Die Destillation ergibt 130 g (72 % d.Th.) eines Gemisches von einem festen und einem flüssigen Isomeren, die bei $66-68^\circ/14$ mm Hg übergehen.

3,914 mg Sbst. 5,507 mg CO_2 1,710 mg H_2O

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NCl}_2$

(152,0)

Ber. C 39,51 H 4,64

Gef. C 39,79 H 4,89

Durch wiederholtes Fraktionieren über eine Raschigkolonne läßt sich das feste Isomere von dem flüssigen abtrennen, da dieses einen etwas höheren Siedepunkt zeigt. Ersteres erstarrt in der Vorlage.

Flüssiges Isomeres: Siedepunkt $68^\circ/14$ mm Hg

84,4 mg Substanz verbrauchten 22,22 ml $n/_{20}$ AgNO_3

Ber.: 46,65 % Cl

Gef.: 46,6 % Cl

Festes Isomeres: Schmp. 53° , Siedep. $66^\circ/14$ mm Hg

76,5 mg Substanz verbrauchten 20,05 ml $n/_{20}$ AgNO_3

Ber.: 46,65 % Cl

Gef.: 46,5 % Cl

α -Phenyl- α,β -dichlorbuttersäurenitril (XXXI)

21,3 g (0,15 Mol) des Isomerengemisches von cis- und trans- α -Phenylcrotonnitril werden mit 2,5 g Pyridin versetzt und in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen. Man kühlt mit Eiswasser und leitet langsam 11 g (0,15 Mol) Chlor ein, läßt über Nacht stehen und wäscht die Mischung mehrmals mit kleinen Portionen Wasser, wobei die wäßrige Phase dann noch mit Methylenchlorid extrahiert wird. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels fraktioniert man den Rückstand im Wasserstrahlpumpenvakuum. Bei 120°-140°/12 mm geht das zu erwartende Gemisch der Diastereomeren als gelbgrünes zähes Öl über, läßt sich aber durch fraktionierte Destillation nicht vollständig trennen. Ein Isomeres ist jedoch fest und scheidet sich teilweise bei längerem Stehen am Boden ab. Aus Petroläther kristallisiert es in farblosen Nadeln vom Schmp. 77°. Ausbeute nach der fraktionierten Destillation: 19 g (59 % d.Th.). Analyse des Isomerengemisches:

	4,482 mg Sbst. 0,280 ml N ₂ (25°/728 mm)			
C ₁₀ H ₉ NC1 ₂				
(214,09)	Ber.	N 6,54	Gef.	N 6,85

α -Methyl- α,β -dichlordihydrozimtsäurenitril (XXXII)

43 g (0,3 Mol) α -Methylzimtsäurenitril und 5 g Pyridin werden in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Kühlung mit Eiswasser chloriert bis die Mischung 21,3 g (0,3 Mol) Chlor aufgenommen hat. Nach

mehrstündigem Stehen wird mit Wasser das Pyridin und geringe Mengen entstandener HCl ausgewaschen. Das Waschwasser enthält meist noch Methylenchlorid und Substanz emulgiert und wird deshalb nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Den nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abzug des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand fraktioniert man im Vakuum der Wasserstrahlpumpe. Bei 126-145°/15 mm geht mit einer Ausbeute von 40 g (62,5 % d.Th.) ein zähes gelbgrünes Öl über, das auch durch mehrfache Destillation über eine Raschigkolonne nicht mehr weiter in Fraktionen mit konstantem Siedepunkt getrennt werden kann. Analyse des Isomerengemisches:

8,129 mg Sbst. 0,489 ml N₂ (23°/740 mm)
C₁₀H₉NC1₂
(214,09) Ber. N 6,54 Gef. N 6,75

1-Cyan-1,2-dichlorcyclohexan (XXXIII)

53 g (0,5 Mol) 1-Cyancyclohexen-(1,2) löst man in 200 ml Chloroform, gibt 7 g Pyridin dazu und leitet unter Kühlung bei Raumtemperatur Chlor ein, bis das Gewicht um 36 g (0,5 Mol) Chlor zugenommen hat. Dann wird mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand gibt, aus 500 ml 80 %igem Methanol umkristallisiert, 59 g (66 % d.Th.) Dichlornitril in Form farbloser Blättchen vom Schmp. 69°. Diese sind in Methanol, Chloroform, Benzol und Äther gut, in Wasser unlöslich.

4,100 mg Sbst. 7,109 mg CO₂ 1,909 mg H₂O
C₇H₉Cl₂N
(178,1) Ber. C 47,21 H 5,10
Gef. C 47,32 H 5,21

4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV)

27 g (0,5 Mol) frisch bereitetes Natriummethylat wird in 300 ml absolutem Äther suspendiert. Unter kräftigem Rühren läßt man dazu innerhalb 20 Minuten 22,6 ml bzw. 26,5 g (0,25 Mol) Thioglykolsäuremethylester mit 30 ml absolutem Äther gemischt zutropfen. Durch Kühlung mit Eiswasser hält man die Temperatur der Mischung bei 10° und läßt noch 20 Minuten nachreagieren.

Dann mischt man 27,8 g (0,2 Mol) α,β -Dichlorisobuttersäurenitril (XXIX) mit 30 ml absolutem Äther und tropft sie im Laufe einer Stunde unter guter Durchmischung in die Suspension ein. Die Temperatur soll dabei 10-15° betragen. Das Reaktionsgemisch bekommt gallertige Konsistenz und eine intensiv gelbe Farbe, die sich gegen Ende der Reaktion zu hellbraun vertieft. Nach Entfernung der Kühlung läßt man noch eine halbe Stunde nachreagieren, gibt zur Zersetzung des Methylatüberschusses 8 ml Eisessig zu und nimmt mit 200 ml Wasser auf.

Die wäßrige Schicht reagiert nun schwach sauer (p_H 5-6). Sie wird abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wäscht man zuerst mit verdünnter Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion, dann mit Wasser und trocknet sie dann über $CaCl_2$.

Unter Kühlung leitet man in die ätherische Lösung trockenes HCl-Gas ein und fällt den 4-Methyl-3-aminothiophen-2-carbonsäuremethylester als Hydrochlorid aus. Dieses wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und über KOH getrocknet. Ausbeute 26 g (63 % d.Th.), bezogen auf das Dichlornitril, eines bereits sehr reinen Produktes. Schwach rosa gefärbte Nadeln vom Schmp. 76°.

Durch Behandeln mit warmer, gesättigter Soda- oder Natriumacetatlösung erhält man den Aminoester (XXXV) in

Form gelbbrauner Knollen, die mit Wasser gewaschen und getrocknet werden.

Aus 50 %igem Methanol-Wasser Gemisch umkristallisiert, bekommt man den 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV) in Form farbloser Nadeln, die bei 85° schmelzen. Ausbeute 18,5 g (54 % d.Th.) bezogen auf das Nitril. Der Aminoester löst sich in Alkoholen, Aceton, Benzol, Eisessig, Chloroform, Methylenchlorid und Äther, nicht in Wasser. Er läßt sich mit Wasserdampf destillieren und kann so aus Rohprodukten sehr rein isoliert werden. Einen mit verd. Salzsäure angefeuchteten Fichtenspan färbt er intensiv gelb. In reiner Form hat er einen angenehmen blütenartigen Geruch.

4,243 mg Sbst. 7,646 mg CO₂ 1,927 mg H₂O
10,748 mg Sbst. 14,760 mg BaSO₄

C₇H₉C₂NS

(171,2)

Ber.	C	49,11	H	5,30	S	18,73
Gef.	C	49,18	H	5,08	S	18,96

4-Methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVII)

1,7 g (0,01 Mol) Amino-ester (XXXV) werden mit einer Spur festen Natriumacetats versetzt und mit 5 ml Essigsäureanhydrid 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt die gelbbraune Masse. Aus 50 %igem wäßrigen Methanol kristallisiert die N-Acetylverbindung in farblosen, langen Nadeln vom Schmp. 118°. Sie ist in Äther, Alkohol, Aceton und Eisessig gut, in Wasser nur etwas löslich. Ausbeute 1,9 g (88 % d.Th.).

4,248 mg Sbst. 7,867 mg CO₂ 1,991 mg H₂O

C₉H₁₁O₃NS

(213,3)

Ber.	C	50,69	H	5,20
Gef.	C	50,54	H	5,25.

4-Methyl-3-benzoylaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XLI)

1,7 g (0,01 Mol) 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV) werden in 15 ml Pyridin gelöst und mit 1,5 g Benzoylchlorid 5 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einer Stunde nimmt man mit verd. Schwefelsäure auf und kristallisiert den festen Anteil aus 70 %igem wäßrigen Methanol um. Farblose Spieße vom Schmp. 105° , nur gering in Wasser löslich.

3,891 mg Sbst. 8,761 mg CO_2 1,748 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$

(275,3)

Ber. C 61,07 H 4,77

Gef. C 61,37 H 5,03

4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVI)

Man stellt 27 g (0,05 Mol) methanolfreies Natriummethylat dar und suspendiert es in 300 ml absolutem Äther. Unter Rühren tropft man dann im Laufe einer halben Stunde 22,6 ml (0,25 Mol) Thioglykolsäuremethylester verdünnt mit 30 ml abs. Äther zu.

Nun erhitzt man bis der Äther unter Rückfluß siedet und läßt im Laufe von 5 Stunden unter intensiver Rührung 30,5 g (0,2 Mol) α -Methyl- α,β -dichlorbuttersäurenitril (XXX) in 30 ml Äther gelöst zutropfen. Zur Beendigung der Reaktion hält man den Äther noch eine Stunde unter Rühren am Rückfluß. Um das unverbrauchte Methylat zu zersetzen, gibt man soviel Eisessig zu, bis eine mit Wasser versetzte Probe schwach sauer reagiert.

Zur Aufarbeitung nimmt man dann in 200 ml Wasser auf, schüttelt die wäßrige Schicht noch zweimal mit 50 ml Äther aus, wäscht die Ätherauszüge erst mit Sodalösung, dann mit Wasser und trocknet sie über CaCl_2 . Anschließend destilliert man den Äther ab und nimmt den Rückstand in 300 ml Methanol auf. Die methanolische Lösung wird mit etwas Aktiv-Kohle gekocht und filtriert. Diese Operation wiederholt man noch zweimal und dampft das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation ein. Beim Abkühlen fällt der 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester in farblosen rautenförmigen Blättchen aus. Er schmilzt bei 154° und ist in Alkoholen, Aceton, Benzol und Äther gut, in Wasser nicht löslich. Mit Wasserdampf ist er nur wenig flüchtig, sodaß die Wasserdampfdestillation als Reinigungsmethode nicht geeignet ist. Ein mit verd. Salzsäure befeuchteter Fichtenspan wird orangerot gefärbt. Die Ausbeute an reiner Substanz beträgt 9,5 g (26 % d.Th.), bezogen auf das Nitril.

	4,232 mg Sbst.	8,060 mg CO_2	2,364 mg H_2O
$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}$	9,33 mg Sbst.	12,370 mg BaSO_4	
(185,3)	Ber. C 51,87	H 5,98	S 17,31
	Gef. C 51,97	H 6,25	S 17,46

4,5-Dimethyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester. (XXXIX)

1,8 g (0,01 Mol) XXXVI werden mit etwas Natriumacetat und 5 ml Essigsäureanhydrid kurz zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Masse kristallisiert man aus 250 ml Wasser um. Ausbeute 1,5 g (66 % d.Th.) an farblosen Nadeln vom Schmp. 115° .

4,041 mg Sbst. 7,840 mg CO₂ 2,130 mg H₂O

C₁₀H₁₃O₃NS

Ber.	C	52,84	H	5,77	
(227,3)	Gef.	C	52,94	H	5,90

4,5-Dimethyl-2-carbomethoxythienyl-(3)-phenylharnstoff (XLII)

1,8 g (0,01 Mol) Aminoester XXXVI werden mit 0,6 ml (0,01 Mol) Phenylisocyanat gemischt und in 5 ml absolutem Äther gelöst. Auf dem Wasserbad vertreibt man den Äther und kristallisiert den Rückstand aus wäßrigem Methanol um. Farblose verfilzte Nadeln, die bei 239-240° schmelzen. Ausbeute an reiner Substanz 1,7 g (56 % d.Th.).

4,079 mg Sbst. 8,830 mg CO₂ 1,926 mg H₂O

C₁₅H₁₆O₃N₂S

Ber.	C	59,20	H	5,30	
(304,4)	Gef.	C	59,07	H	5,28

4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2) (XLIII)

6,8 g (0,04 Mol) 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXV) werden mit 50 ml 2n KOH 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Durch Zugabe von 50 ml 2n Schwefelsäure fällt man die Säure aus. In feuchtem und unreinen Zustand ist sie sehr zersetzlich, gut getrocknet kann sie jedoch durch mäßiges Erwärmen in Essigester gelöst werden und fällt beim Erkalten in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 123° aus.

3,990 mg Sbst. 6,719 mg CO₂ 1,624 mg H₂O
2,692 mg Sbst. 0,217 ml N₂ (20°/728 mm)

C₆H₇O₂NS

Ber.	C	45,85	H	4,50	N	8,91	
(157,2)	Gef.	C	45,96	H	4,56	N	9,00

4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2) (XLIV)

4,54 g (0,02 Mol) 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (XXXVI) werden mit 80 ml 2n KOH solange am Steigrohr erhitzt, bis sich alles gelöst hat. Mit 80 ml 2n H₂SO₄ fällt man die Säure aus und verfährt wie bei XLIII beschrieben. Auch diese Substanz ist nur in trockenem Zustand einige Tage haltbar. Durch Umfällen gereinigt, hat sie einen Zers. Pkt. von 86°. Sie löst sich in der Kälte nicht in Benzol, Chloroform und Petroläther und decarboxyliert in Aceton, Alkohol oder Methanol gelöst schon bei geringem Erwärmen.

4,95 mg Sbst. 0,292 ml N₂ (22°/740 mm)

C₇H₉O₂NS

(171,2)

Ber. N 8,17

Gef. N 7,66

4-Amino-2',5'-dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thiophencarbonsäure-(5) (XLV)

10,5 g (0,05 Mol) Aminoester XXVII erhitzt man mit 150 ml 2n Natronlauge ca. 3 Stunden unter Rückfluß und fällt aus der erkalteten Lösung die Säure mit 2n H₂SO₄ aus, saugt ab und wäscht mit viel Wasser. Nach dem Trocknen wird die Säure in reiner 2n Natronlauge wieder gelöst, filtriert und mit 2n Schwefelsäure wieder gefällt. Man erhält so die Säure in fast farblosen Kristallen vom Schmp. 146° mit einer Ausbeute von 7,9 g (79 % d.Th.). Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt decarboxyliert die Säure sofort.

4,219 mg Sbst. 6,538 mg CO₂ 1,422 mg H₂O

C₇H₇O₂NS₂

5,410 mg Sbst. 0,3312 ml N₂ (25°/734 mm)

(201,27)

Ber. C 41,77 H 3,51 N 6,96

Gef. C 42,29 H 3,77 N 6,77

4-Methyl-3-acetaminothiophen (XLIX)

1,6 g (0,01 Mol) 4-Methyl-3-aminothiophencarbon-
säure-(2) (XLIII) decarboxyliert man durch Erhitzen
mit 5 ml verd. Schwefelsäure auf dem Wasserba. Die
gelbe Emulsion wird ausgeäthert und die ätherische
Lösung mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Dann
vertreibt man den Äther und kristallisiert den Rück-
stand aus Wasser um. Farblose Prismen, die bei 126°
schmelzen. Ausbeute 0,8 g (52 % d.Th.).

4,243 mg Sbst. 8,461 mg CO₂ 2,280 mg H₂O

C₇H₉ONS

(155,2)

Ber. C 54,16 H 5,85

Gef. C 54,42 H 6,01

4,5-Dimethyl-3-aminothiophen (XLVIII)

4,5-Dimethylthiophencarbonsäure-(2) (XLIV) wird mit
etwas Naturkupfer C gemischt, durch Erhitzen auf 100°
rasch decarboxyliert und im Vakuum der Ölpumpe destil-
liert. Das Destillat fraktioniert man sofort anschließend
noch zweimal. Bei 67°/0,6 mm erhält man als Destillat
ein farbloses Öl, das sich bereits nach einer Stunde
unter NH₃-Abspaltung und Abscheidung des entstandenen
festen Dithienylamins LII zersetzt hat.

4,618 mg Sbst. 9,601 mg CO₂ 3,01 mg H₂O

C₆H₉NS

(127,2)

Ber. C 56,64 H 7,13

Gef. C 56,74 H 7,29

4,5-Dimethyl-3-acetaminothiophen (L)

1,7 g (0,01 Mol) 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbon-
säure-(2) (XLIV) werden wie oben mit 5 ml verd. Schwe-
felsäure decarboxyliert, in Äther aufgenommen und mit
Essigsäureanhydrid acetyliert. Die Substanz kristal-
lisiert aus Wasser in farblosen Prismen und schmilzt
bei 121°. Die Ausbeute beträgt 1,0 g (60 % d.Th.).

4,257 mg Sbst. 8,800 mg CO₂ 2,541 mg H₂O

C₈H₁₁ONS

(169,3)

Ber. C 56,76 H 6,55

Gef. C 56,42 H 6,68

4,4'-Dimethyl-3,3'-dithienylamin (LI)

1,6 g (0,01 Mol) 4-Methyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2)
(XLIH) erhitzt man auf dem Wasserbad mit 5 ml Eisessig
bis die CO₂-Entwicklung aufhört und läßt langsam er-
kalten. Durch Decarboxylierung der Aminothiophencarbon-
säure und Abspaltung von Ammoniak hat sich 4,4'-Dimethyl-
3,3'-dithienylamin gebildet. Es fällt in hellgelben Blätt-
chen aus der dunkelbraunen Reaktionsmasse aus, wird ab-
filtriert und durch Wasserdampfdestillation gereinigt.
Aus Petroläther kristallisiert es in farblosen Nadeln
vom Schmp. 60°. Wie Diphenylamin löst es sich in konz.
Schwefelsäure, wird durch Oxydationsmittel wie HNO₃ zu
einem braunen Farbstoff oxydiert und reduziert ammoniaka-
lische Silbernitratlösung. Ausbeute 0,9 g (88 % d.Th.).

4,170 mg Sbst. 8,817 mg CO₂ 2,011 mg H₂O

C₁₀H₁₁NS₂

(209,3)

Ber. C 57,35 H 5,30

Gef. C 57,69 H 5,40

4,4'-5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LII)

1,7 g (0,01 Mol) 4,5-Dimethyl-3-aminothiophencarbonsäure-(2) (XLIV) decarboxyliert man durch Erhitzen mit 8 ml Eisessig, läßt eine Stunde stehen und fällt das 4,4'-5,5'-Tetramethyl-3,3'-dithienylamin (LII) durch Zutropfen von Wasser aus. Es wird abfiltriert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus Petroläther kristallisiert es in farblosen Büscheln, die bei 77° schmelzen. Die Substanz reduziert ebenfalls ammoniakalische Silbernitratlösung und wird, in konz. Schwefelsäure gelöst, bereits durch Luftsauerstoff zu einem dunkelgrünen Farbstoff oxydiert. Die Ausbeute nach der Wasserdampfdestillation beträgt 0,7 g (58 % d.Th.).

	4,069 mg	Sbst.	8,999' mg	CO ₂	2,387 mg	H ₂ O
C ₁₂ H ₁₅ NS ₂		Ber.	C	60,69	H	6,37
(237,4)		Gef.	C	60,36	H	6,56

2',5'-Dihydrothiopheno-(3',4':2,3)-(4,4')-dithienylamin (LIII)

2 g (0,01 Mol) der Säure (XLV) werden mit 10 ml Eisessig etwa 10-15 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach kurzer Zeit löst sich die Substanz unter heftiger Gasentwicklung (CO₂). Nach dem Abkühlen kristallisiert das Dithienylamin in langen braunen Nadeln aus. Zur vollständigen Abscheidung fügt man nun 3 ml Wasser zu und filtriert ab. Da sich die Substanz in Lösung an der Luft zersetzt, ist beim Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser 1:5 so vorzugehen, daß man eine in der Hitze gesättigte Lösung herstellt, rasch vom Unge-

lösten abfiltriert, abkühlt und sofort den Niederschlag absaugt. Ausbeute nach einmaligem Umkristallisieren 0,8 g (54 % d.Th.). Die gelbbraunen Nadeln schmelzen bei 159°.

$C_{12}H_{11}NS_4$ (297,48)	4,018 mg	Sbst.	7,206 mg	CO ₂	1,387 mg	H ₂ O
	5,532 mg	Sbst.	0,215 ml	N ₂	(24°/740 mm)	
Ber.	C	48,45	H	3,73	N	4,71
Gef.	C	48,91	H	3,86	N	4,36

2',5'-Dihydrothiopheno-(3',4': 2,3)-thiophencarbon-
säure-(5)-methylester-(4<azo>4)-phenol (LIV)

2,1 g (0,01 Mol) des Aminoesters (XXVII) werden in 3 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser unter Kühlung mit einer Kältemischung gelöst und mit 0,7 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser ebenfalls in der Kälte diazotiert. Die so bereitete Diazoniumsalzlösung wird dann sofort in eine ebenfalls gekühlte Lösung von 0,95 g (0,01 Mol) Phenol in 100 ml 2n Natronlauge eingerührt. Nach etwa 15 Minuten während deren sich das Gemisch ziemlich auf Raumtemperatur erwärmt hat, ist die Kupplung beendet. Der Farbstoff wird durch Zugabe von Eisessig ausgefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Er wird nach dem Trocknen mit einer Ausbeute von 2,9 g (90 % d.Th.) erhalten. Aus Propionsäure oder Eisessig fällt er in braunroten Kristallen vom Schmp. 219° an.

$C_{14}H_{12}O_3N_2S_2$ (320,38)	4,809 mg	Sbst.	9,190 mg	CO ₂	1,660 mg	H ₂ O
	9,451 mg	Sbst.	13,470 mg	BaSO ₄		
Ber.	C	52,48	H	3,78	S	20,02
Gef.	C	52,15	H	3,86	S	19,58

5-Nitro-4-methyl-3-acetaminothiophencarbon-
säure-(2)-methylester (LV)

2,1 g (0,01 Mol) 4-Methyl-3-acetaminothiophencarbon-
säure-(2)-methylester (XXXVII) löst man unter
Kühlung durch Eis-Kochsalzmischung in 20 ml vorge-
kühlter konz. Schwefelsäure. Dann rührt man in die
viskose, dunkelgefärbte Masse eine Lösung von 1 g
(0,01 Mol) KNO_3 in 5 ml konz. Schwefelsäure ein.
Nach 20 Minuten entfernt man die Kühlung, läßt noch
10 Minuten stehen und gießt unter kräftigem Rühren
in eine Mischung aus 150 g Eis und 150 ml Wasser.
Es fällt eine gelbe amorphe Masse aus, die abgesaugt,
mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Aus Wasser
oder verdünnter Essigsäure kristallisiert die Substanz
nach Behandlung mit Aktivkohle in fast farblosen,
schwach gelblichen Nadeln vom Schmp. 176° . Die Aus-
beute beträgt 1,9 g (73 % d. Th.).

	4,146 mg Sbst.	6,375 mg CO_2	1,486 mg H_2O
	4,902 mg Sbst.	0,471 ml N_2	($23^\circ/729$ mm)
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$			
(258,1)	Ber. C 41,83	H 3,91	N 10,85
	Gef. C 41,96	H 4,01	N 10,63.

4-Nitro-5-methyl-3-acetaminothiophencarbon-
säure-(2)-methylester (LVI)

5-Methyl-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester, ist von H. Fießelmann und H. Meckl¹²⁾ bereits
synthetisiert und beschrieben worden. 2,1 g (0,01 Mol)
dieser Substanz werden wie bei LV beschrieben, in konz.
Schwefelsäure gelöst und mit einer Lösung von 1 g KNO_3

in 5 ml konz. Schwefelsäure in der Kälte nitriert. Das Rohprodukt wird mit Aktivkohle gekocht und aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert. Man erhält so leuchtend gelbe, verfilzte Nadeln, die bei 182° schmelzen. Ausbeute 1,6 g (62 % d.Th.).

4,227 mg Sbst. 6,461 mg CO₂ 1,576 mg H₂O
C₉H₁₀O₅N₂S
(258,1) Ber. C 41,83 H 3,91
Gef. C 41,71 H 4,17

Dinitroverbindung von 5-Phenyl-3-acetaminothiophen-carbonsäure-(2)-methylester (LVII)

2,7 g (0,01 Mol) 5-Phenyl-3-acetaminothiophencarbon-säure-(2)-methylester, zugänglich durch Synthese aus α,β -Dichloridhydrozimtsäurenitril¹²⁾ und Thioglykol-säuremethylester, löst man unter Kühlung in 30 ml kalter konz. Schwefelsäure. Durch Zugabe eines Ge-misches aus 3 ml konz. Salpetersäure und 5 ml konz. Schwefelsäure wird in der Kälte nitriert, 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und wie oben auf-gearbeitet. Nach der Reinigung mit Aktivkohle kristal-lisiert die Substanz aus Eisessig in farblosen Pris-men. Oberhalb 200° beginnen diese zu sublimieren und schmelzen bei 231°. Ausbeute 2,5 g (68 % d.Th.).

4,306 mg Sbst. 7,265 mg CO₂ 1,231 mg H₂O
2,219 mg Sbst. 0,222 ml N₂ (21°/736 mm)
C₁₄H₁₂O₇N₃S
(365,3) Ber. C 46,03 H 3,04 N 11,50
Gef. C 46,04 H 3,20 N 11,25

4-Nitro-3-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LVIII)

2,0 g (0,01 Mol) 3-Acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methylester ¹²⁾ werden wie oben in 20 ml konz. Schwefelsäure gelöst. In der Kälte nitriert man mit einer Lösung von 1 g (0,01 Mol) KNO_3 in 5 ml konz. Schwefelsäure und gießt sofort danach auf Eiswasser. Die gelbe klebrige Masse wird abfiltriert, gewaschen und unter Behandlung mit Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz fällt in einer Ausbeute von 1,4 g (57 % d.Th.) in Form gelber verfilzter Nadeln aus. Schmp. 122° .

4,174 mg Sbst. 6,016 mg CO_2 1,287 mg H_2O

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$

(244,2)

Ber. C 39,34 H 3,30

Gef. C 39,33 H 3,45

3-Methyl-5-aminothiophencarbonsäure-(2)-methylester (LIX)

4 g 3-Methyl-5-nitrothiophencarbonsäure-(2)-methylester (0,02 Mol) löst man in 400 ml mit Wasser gesättigtem Äther unter gleichzeitigem Durchleiten von CO_2 in einer gegen Luftzutritt geschützten Apparatur. Dann werden 4 g amalgamiertes Aluminium (s. d.) zugegeben. Es tritt sofort eine lebhaftes H_2 -Entwicklung ein. Unter Rühren bzw. gelegentlichem Umschütteln und Durchleiten eines schwachen CO_2 -Stromes läßt man bis zur weitgehenden Zersetzung des Aluminiums reagieren. Dies ist nach etwa 2 Stunden der Fall. Die anfänglich gelb gefärbte Lösung ist inzwischen fast farblos geworden. Sie wird von dem sehr voluminösen $\text{Al}(\text{OH})_3$ abfiltriert und der Rückstand mit mehreren Portionen

Äther gewaschen. Das nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers verbleibende dunkle Öl ergibt mit einer Ausbeute von 2,6 g (76 % d.Th.) bei der Destillation an der Öldiffusionspumpe eine bei 105°/0,001 mm Hg übergehende Fraktion. Diese besteht aus einem gelben zähen Öl, aus dem sich teilweise farblose Kristalle vom Schmp. 64-66° abscheiden. Beides, sowohl Öl als auch Kristalle, geben eine intensiv blutrote Fichten-spanreaktion und zeigen auf die Zungenspitze gebracht, geringe anästhesierende Wirkung. Wegen ihrer raschen Zersetzlichkeit waren sie nur in Form der N-Acetylverbindung (LX) haltbar und zu bestimmen.

3-Methyl-5-acetaminothiophencarbonsäure-(2)-methyl-
ester (LX)

Die ätherische Lösung eines theoretisch 0,02 Mol enthaltenden Reduktionsansatzes wird mit 3 g (0,03 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt, mit einem in konz. H₂SO₄ getauchten Glasstab umgerührt und dann der Äther auf dem Wasserbad abgedampft. Der Rückstand erstarrt beim Erkalten. Die Rohausbeute beträgt 2,8 g (66 % d.Th.) bezogen auf die Nitroverbindung. Aus 30 %iger Essigsäure kristallisiert die Verbindung in farblosen, rauteenförmigen Blättchen, die sich bei 185° in eine andere Kristallform umlagern und bei 193° schmelzen. Aus Wasser fällt sie gleich in Form dieser farblosen Nadeln an.

C₉H₁₁O₃NS
(213,25)

4,423 mg Sbst.	8,257 mg CO ₂	2,103 mg H ₂ O
3,003 mg Sbst.	0,190 ml N ₂ (30°/722 mm)	
8,776 mg Sbst.	9,560 mg BaSO ₄	

Ber.	C	50,69	H	5,20	N	6,57	S	15,04
Gef.	C	50,94	H	5,32	N	6,77	S	14,96

[β -Chlor- β -cyan-äthyl]-[acetonyl]-sulfid (LXIII)

8,7 g (0,1 Mol) α -Chloracrylnitril ¹⁷⁾, 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian und 5 Tropfen Piperidin werden gemischt und eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nachdem die Mischung über Nacht gestanden hat, wird sie mit Äther aufgenommen, mit verd. H_2SO_4 und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand gibt mit einer Ausbeute von 11,5 g (65 % d.Th.) eine einheitliche Fraktion vom Siedepunkt $91^{\circ}/0,005$ mm als farbloses Öl mit scharfem minzeartigen Geruch.

C_6H_8ONClS	9,068 mg Sb. 0,637 ml N_2 ($25^{\circ}/732$ mm)
(177,65)	Ber. N 7,88 Gef. N 7,75

Mit etwa gleicher Ausbeute kann die Substanz auch analog der für LXV gegebenen Vorschrift aus äquivalenten Mengen α, β -Dichlorpropionitril Dimethyldioxydithian und 4n methanolischer Methylatlösung dargestellt werden.

[β -Chlor- β -cyan- α -methyl-äthyl]-[acetonyl]-sulfid (LXIV)

In 25 ml (0,01 Mol) 4n methanolischer Natriummethylatlösung werden unter Kühlung mit einer Kältemischung zuerst 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian gegeben und dann 13,8 g (0,1 Mol) α, β -Dichlorbuttersäurenitril unter Rühren eingetropft. Die Kühlung wird darauf entfernt und unter Erwärmen auf Raumtemperatur nachreagieren lassen. Zur Aufarbeitung gibt man soviel Wasser zu, als zum Lösen des entstandenen Kochsalzes nötig ist und extrahiert mit Äther. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung geht bei $42^{\circ}/0,01$ mm als gelbes, scharf riechendes Öl mit einer

Ausbeute von 11,9 g (62 % d.Th.) über. Die Konstitution ergibt sich durch Ringschluß zum 5-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen (LVII).

[β -Chlor- β -cyan-propyl]-[acetonyl]-sulfid (LXV)

In 25 ml (0,1 Mol) 4n methanolischer Natriummethylatlösung trägt man unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung zuerst 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian und dann 13,8 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorisobuttersäurenitril (XXIX) unter Rühren ein. Dann entfernt man die Kühlung und läßt unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur nachreagieren. Es wird anschließend soviel Wasser zugegeben, als zum Lösen des entstandenen NaCl nötig ist und mit Äther aufgenommen. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung geht bei 32°/0,005 mm als schwach gelbes Öl mit scharfem minzeartigen Geruch über. Die Ausbeute beträgt 15,5 g (81 % d.Th.).

	5,924 mg Subst.	0,391 ml N ₂	(25°/741 mm)
C ₇ H ₁₀ ONSCl			
(191,68)	Ber.	N 7,31	Gef. N 7,37

3-Amino-2-acetylthiophen (LXVI)

Zu einer Mischung von 12,4 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorpropionitril, 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian und 50 ml abs. Methanol läßt man im Laufe von 2 Stunden 75 ml (0,3 Mol) 4n Natriummethylatlösung zutropfen. Dann rührt man noch eine halbe Stunde weiter und fügt soviel methanolische HCl zu, bis eine Probe, die mit Wasser zersetzt wurde, neutral reagiert. Dann gibt man

zu der Hauptmenge soviel Wasser, daß sich das ausgefallene NaCl eben löst und nimmt mit 400 ml Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand gibt bei der Destillation im Vakuum der Öldiffusionspumpe 9,7 g (69 % d.Th.) einer Fraktion, die bei 51°/0,001 mm als schwach gelbes Öl übergeht. Es zersetzt sich rasch zu einem braunroten, übel riechenden zähen Öl. Sehr rasch tritt Zersetzung beim Zufügen von Säure ein. Es ist deshalb bei der Aufarbeitung darauf zu achten, daß kein Überschuß von methanolischer HCl angewandt wird. Das 3-Amino-2-acetylthiophen ist praktisch nicht wasserdampfflüchtig, gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung keinen Niederschlag, keine Fe-Cl₃-Reaktion und färbt einen mit HCl befeuchteten Fichtenspan schon in Spuren tief blutrot. Die Konstitution wird durch die noch folgende Diazotierungs- und Kupplungsreaktion bewiesen.

		5,953 mg	Sbst.	11,032 mg	CO ₂	2,772 mg	H ₂ O
		6,187 mg	Sbst.	0,564 ml	N ₂	(26°/737 mm)	
C ₆ H ₇ ONS							
(141,19)	Ber.	C	51,04	H	5,00	N	9,92
	Gef.	C	50,58	H	5,21	N	10,09

2-Acetylthiophen-(3<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (LXXIII)

1,4 g (0,01 Mol) (LXVI) werden unter Kühlung mit einer Aceton/Trockeneismischung in verdünnter HCl (3 ml konz. HCl in 10 ml Wasser) gelöst und ebenfalls in der Kälte mit einer vorgekühlten Lösung von 0,7 g (0,01 Mol) NaNO₂ in 10 ml Wasser diazotiert. Trotz der tiefen Temperatur ist an der Farbänderung der Vorgang der Diazotierung deutlich zu erkennen. Man läßt das Gemisch

sich dann gerade soweit erwärmen, daß es halb fest, halb flüssig in die ebenfalls vorgekühlte Lösung von 1,44 g (0,01 Mol) β -Naphthol in 100 ml 2n Natronlauge eingerührt werden kann. Die Kupplung erfolgt augenblicklich und wird dadurch vervollständigt, daß man die Masse unter gelegentlichem Umrühren langsam auf Zimmertemperatur kommen und noch 15 Minuten stehen läßt. Beim Ansäuern mit Eisessig fällt der Farbstoff als dichte dunkle Masse aus. Er wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Eisessig und Ameisensäure kristallisiert er in karminroten Nadeln vom Schmp. 226-228°. Die Ausbeute beträgt 2,5 g (84,5 % d.Th.).

	4,992 mg Sbst. 11,841 mg CO ₂ 1,885 mg H ₂ O			
C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₂ S				
(296,34)	Ber.	C	64,84	H 4,08
	Gef.	C	64,73	H 4,22

*) Alle als Zwischenprodukte auftretenden Substanzen, - Aminhydrochlorid und Diazoniumsalz -, sind nur bei tiefen Temperaturen (schätzungsweise unter -30°) in Lösung kurze Zeit beständig. Wir haben uns dadurch geholfen, daß wir sowohl den Lösungs-, als auch den Diazotierungs- und Kupplungsvorgang bei so tiefen Temperaturen ausgeführt haben, daß immer ein kleiner Teil der Lösung schon erstarrt war. Dazwischen haben wir die Kühlung nur solange unterbrochen, daß der erstarrte Teil der Lösung (außen an der Gefäßwand!) schmelzen und sich an der Reaktion beteiligen konnte.

5-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXVII)

Zu einem Gemisch von 13,8 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorbuttersäurenitril, 9 g Dimethyldihydroxydithian und 50 ml abs. Methanol tropft man bei 30° unter Rühren 75 ml (0,3 Mol) 4n Natriummethylatlösung so langsam zu, daß die Temperatur nicht über 40° steigt. Dann läßt man unter weiterem Rühren noch eine Stunde reagieren und gibt anschließend soviel methanolische HCl zu, daß eine mit Wasser zersetzte Probe eben neutral reagiert. Man nimmt dann mit Äther auf, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser und trocknet sie mit Natriumsulfat. Der Ätherrückstand wird im Vakuum der Öldiffusionspumpe bei 80-100°/0,008 mm in einem Säbelkolben destilliert und erstarrt zum größten Teil in der Vorlage. Aus Cyclohexan oder 30 %iger Essigsäure umkristallisiert, erhält man 12 g (77 % d.Th.) der Substanz in orangefarbenen Kristallen vom Schmp. 64°. Das 5-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen löst sich etwas in Wasser und ist mit Wasserdampf etwas flüchtig. Schon Spuren färben einen mit HCl befeuchteten Fichtenspan hellrot.

	4,342 mg	Sbst.	8,596 mg	CO ₂	2,372 mg	H ₂ O	
	4,500 mg	Sbst.	0,357 ml	N ₂	(25°/727 mm)		
C ₇ H ₉ ONS	6,367 mg	Sbst.	4,136 ml	n/50	J ₂		
(155,22)							
Ber.	C	54,16	H	5,84	N	9,02	S 20,66
Gef.	C	54,03	H	5,99	N	8,69	S 20,97

5-Methyl-3-acetamino-2-acetylthiophen (LXXI)

In 1,02 g (0,01 Mol) Essigsäureanhydrid werden 1,5 g (0,01 Mol) LXVII durch Erwärmen im Wasserbad gelöst und mit einem zuvor in konz. Schwefelsäure getauchten Glasstab umgerührt. Beim Erkalten erstarrt die Masse und wird aus Essigsäure umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 99° ; Ausbeute 1,7 g (86 % d.Th.).

5,610 mg Sbst. 2,858 ml n/50 J₂

C₉H₁₁O₂NS

(197,25)

Ber. S 16,26 Gef. S 16,33

5-Phenyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXVIII)

80 ml abs. Methanol, 10 g (0,05 Mol) α,β -Dichlor-dihydrozimtnitril und 4,5 g (0,05 Mol) Dimethyldihydroxydithian werden auf 35° erwärmt. Hierzu tropft man im Laufe von 2 Stunden unter Rühren 37,5 ml (0,15 Mol) 4n Natriummethylatlösung. Danach läßt man unter weiterem Rühren noch eine Stunde reagieren und neutralisiert anschließend durch Zugabe von methanolischer HCl, bis eine mit Wasser versetzte Probe eben neutral reagiert. Dann gibt man den Kolbeninhalt in einer Scheidetrichter, überschichtet ihn mit Äther und gibt nur soviel Wasser zu, daß sich alles Salz gerade löst. Der ätherische Auszug wird nun noch einmal mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers erstarrt der Rückstand und wird aus Cyclohexan oder 30 %iger Essigsäure umkristallisiert. Mit einer Ausbeute von 8,5 g (78 % d.Th.) erhält man das 5-Phenyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXVIII) in goldfarbenen Blättchen, die bei 137° schmelzen. Die blutrote

Fichtenspanreaktion zeigt schon kleine Mengen dieser Substanz an. Sie ist ebenfalls nicht wasserdampf-flüchtig.

		3,768 mg	Sbst.	9,181 mg	CO ₂	1,768 mg	H ₂ O
		10,231 mg	Sbst.	10,920 mg	BaSO ₄		
C ₁₂ H ₁₁ ONS							
(217,28)	Ber.	C	66,33	H	5,10	S	14,76
	Gef.	C	66,49	H	5,25	S	14,66

5-Phenyl-3-benzoylamino-2-acetylthiophen (LXXII)

2,2 g (0,01 Mol) (LXVIII) werden in 20 ml Pyridin gelöst mit 40 ml trockenem Benzol aufgenommen und dazu 20 ml Benzoylchlorid gefügt. Dann erhitzt man 30 Minuten auf 60-70°, gießt auf Wasser, trennt die Benzolschicht ab und extrahiert die wäßrige Phase nochmals mit 40 ml Benzol. Die vereinigten Extrakte werden dann mit 80 ml Wasser, anschließend mit 40 ml 5 %iger Sodalösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Benzolrückstand aus Ameisensäure umkristallisiert. Mit einer Ausbeute von 1,9 g (59 % d.Th.) erhält man gelbe Nadeln, die bei 170° schmelzen.

		3,816 mg	Sbst.	9,917 mg	CO ₂	1,638 mg	H ₂ O
C ₁₉ H ₁₅ O ₂ NS							
(321,38)	Ber.	C	71,00	H	4,71		
	Gef.	C	70,92	H	4,79		

4-Methyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXIX)

Zu einer Mischung von 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian und 50 ml abs. Methanol gibt man im Laufe von 20 Minuten 25 ml (0,1 Mol) 4n Natriummethylatlösung. Dann werden 13,8 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorbuttersäurenitril (XXIX) zutropft und anschließend auf 40° erwärmt. Unter kräftigem Rühren läßt man dann dazu 50 ml (0,2 Mol) 4n Natriummethylatlösung so langsam zutropfen, daß die Temperatur nicht über 50° steigt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch eine Stunde gerührt und dann durch Zugabe von methanolischer HCl neutralisiert. Unter Äther zersetzt man die Reaktionsmasse mit Wasser und wäscht die ätherische Lösung. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus einem Säbelkolben bei 83-105°/0,005 mm roh heraus destilliert und erstarrt zum überwiegenden Teil in der Vorlage. Das gesamte Destillat reibt man mit etwas Methanol an und kühlt es in einer Aceton/Trockeneis Mischung stark ab. Die festen Anteile werden dann rasch abgesaugt und aus Benzol/Ligroin, Cyclohexan oder Essigsäure umkristallisiert. Die Substanz fällt so in einer Ausbeute von 9,6 g (62 % d.Th.) in gelblichen Kristallen vom Schmp. 82° an. Schon Spuren des 4-Methyl-3-amino-2-acetylthiophens (LV) färbten einen mit HCl befeuchteten Fichtenspan gelborange.

5,201 mg SbSt. 10,354 mg CO₂ 2,787 mg H₂O
10,189 mg SbSt. 15,230 mg BaSO₄

C₇H₉ONS

(155,22)

Ber.	C	54,16	H	5,84	S	20,66
Gef.	C	54,33	H	5,99	S	20,53

4-Methyl-(2)-acetylthiophen-(3-azo)l)-2-hydroxy-naphthalincarbonsäure-(3)-anilid (LXXIV)

Wie bei der Darstellung der Substanz LXXIII beschrieben, werden 1,5 g (0,01 Mol) 4-Methyl-(2)-acetylthiophen (LXIX) unter Kühlung in Aceton/Trockeneis diazotiert und mit einer Lösung von 2,66 g (0,01 Mol) Naphthol AS (2-Hydroxynaphthalincarbonsäure-(3)-anilid) in 150 ml verdünnter Natronlauge in der Kälte gekuppelt. Die Lösung des Naphthol AS erfolgt zweckmäßigerweise so, daß man es zuerst mit 10 ml 20 %iger Natronlauge anteigt, 30 Minuten in der Wärme stehen läßt und dann mit 150 ml heißem Wasser übergießt. Es entsteht eine klare Lösung. Kupplung und Aufarbeitung des Farbstoffes erfolgt in der bereits bei LXXIII beschriebenen Weise. Mit einer Ausbeute von 3,8 g (89 % d.Th.) erhält man den Farbstoff, der aus Diisobutylketon, Butylacetat, Dioxan oder Dimethylformamid in metallisch glänzenden, rotbraunen Kristallen kristallisiert. Schmp. 236-237°.

4,781 mg Sbst. 11,886 mg CO₂ 1,948 mg H₂O
6,254 mg Sbst. 1,485 ml n/50 J₂

C₂₄H₁₉O₃N₃S

(429,48)

Ber. C 67,11 H 4,46 S 7,47

Gef. C 67,84 H 4,64 S 7,61

4,5-Dimethyl-3-amino-2-acetylthiophen (LXX)

In eine Suspension von 9 g (0,1 Mol) Dimethyldihydroxydithian und 50 ml abs. Methanol läßt man zuerst 25 ml (0,1 Mol) 4n Natriummethylatlösung, dann 15,2 g (0,1 Mol) α,β-Dichlor-α-methylbuttersäurenitril (XXX) zutropfen. Dann werden im Laufe

von 2 Stunden bei 40° 50 ml (0,2 Mol) 4n Natrium-methylatlösung zugefügt und anschließend noch 30 Minuten unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert wieder mit methanolischer HCl bis eine Probe nach dem Zersetzen eben neutral reagiert, gibt soviel Wasser zu dem Reaktionsgemisch, daß alles Salz gelöst wird und nimmt mit Äther auf. Der Rückstand des gewaschenen und getrockneten Ätherauszuges ist meist schon fest oder erstarrt beim Anreiben mit etwas Methanol. Aus Benzol/Ligroin, Cyclohexan oder verd. Eisessig umkristallisiert, erhält man die Verbindung mit einer Ausbeute von 11 g (65 % d.Th.) in, je nach Korngröße, gelben bis orangeroten Kristallen, die bei 122° schmelzen. Schon kleine Mengen der Substanz erzeugen auf einem mit HCl befeuchteten Fichtenspan eine charakteristische, zwischen ocker und orange liegende Mischfarbe. LXX ist in heißem Wasser etwas löslich und nicht wasserdampflich.

		4,170 mg Sbst.	8,696 mg CO ₂	2,520 mg H ₂ O
		10,139 mg Sbst.	14,000 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₁ ONS				
(169,24)	Ber.	C 56,77	H 6,55	S 18,95
	Gef.	C 56,91	H 6,76	S 18,97

4,5-Dimethyl-(2)-acetylthiophen-(3<azo>1)-2-hydroxy-naphthalincarbonsäure-(3)-anilid (LXXV)

1,7 g (0,01 Mol) (LXX) werden analog der Vorschrift für Substanz LXXIII bei tiefer Temperatur diazotiert und wie bei LXXIV beschrieben mit Naphthol AS gekuppelt. In einer Ausbeute von 4,1 g (92,5 % d.Th.) erhält man den Farbstoff. Er läßt sich aus Dioxan umkristallisieren

und fällt in rotbraunen, in feuchtem Zustand metallisch-goldglänzenden Kristallen. Sie schmelzen bei 218-219°.

	4,792 mg	Sbst.	11,886 mg	CO ₂	1,984 mg	H ₂ O
	6,254 mg	Sbst.	1,485 ml	n/50	J ₂	
C ₂₅ H ₂₁ O ₃ N ₃ S						
(443,51)	Ber.	C	67,70	H	4,77	S 7,23
	Gef.	C	67,85	H	4,64	S 7,61

3-Aminothiophen-(2)-aldehyd (LXXVI)

Zu einer Suspension von 7 g (0,1 Mol) Dihydroxydithian in 12,5 g (0,1 Mol) α,β -Dichlorpropionitril und 50 ml abs. Methanol läßt man bei -10° - -15° im Laufe einer Stunde 75 ml (0,3 Mol) 4n Natriummethylatlösung zutropfen. Unter fortgesetztem Rühren läßt man die Mischung dann auf Zimmertemperatur kommen und noch ca. 15 Minuten nachreagieren. Durch vorsichtige Zugabe von Eisessig wird soweit neutralisiert, daß eine Probe nach der Zersetzung mit Wasser p_H 7-8 zeigt. Das von anorganischen Salzen rasch abgesaugte Filtrat enthält den Aldehyd. In Lösung ist er unter sorgfältigem Luftabschluß einige Zeit haltbar. Sein Vorhandensein ist an seiner sehr empfindlichen, intensiv blutroten Fichten-spanfärbung zu erkennen.

Zieht man die Hauptmenge des Methanols ab, überschichtet mit Äther, wäscht mit Wasser aus und fraktioniert den Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung, so erhält man bei 79°/0,001 mm eine konstant siedende Fraktion. Das gelbe Öl färbt sich aber unter Zersetzung sehr rasch

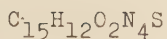
über rot zu einer dunkelbraunen, übelriechenden, zähen Flüssigkeit. Mit einer Spur Säure erfolgt diese Zersetzung augenblicklich mit merklicher Wärmetönung. Die sehr rasch auftretende, starke Fichtenspanreaktion zeigt aber, daß das Destillat zumindest noch kurz nach der Destillation zur Hauptsache aus dem gewünschten Aldehyd bestehen muß. Wegen der großen Zersetzlichkeit wurde das Rohprodukt wie folgt beschrieben, diazotiert und gekuppelt.

2-Formylthiophen-(3<azo>4)-1-phenyl-(3)-methylpyrazolon-(5) (LXXVII)

1,4 g (0,02 Mol) Dihydroxydithian werden mit 2,5 g (0,02 Mol) α,β -Dichlorpropionitril in 10 ml abs. Methanol suspendiert und dazu bei -10° im Laufe einer halben Stunde 15 ml (0,06 Mol) 4n Natrium-methylatlösung zutropfen lassen. Anschließend läßt man unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur nachreagieren und gibt soviel Eisessig zu, daß eine Probe nach Wasserzusatz p_H 7-8 zeigt. Dann wird rasch von den abgeschiedenen Salzen abgesaugt und aus dem Filtrat ohne Erwärmen das Methanol im Vakuum abgezogen. Den Rückstand überführt man wiederum bei tiefer Temperatur unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis mit 6 ml konz. Salzsäure in 20 ml Wasser in das Hydrochlorid und diazotiert mit einer Lösung von 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser. Zur Kupplung gibt man das stark abgekühlte Gemisch in eine ebenfalls bis fast zur Erstarrung abgekühlte Lösung von 3,5 g (0,02 Mol) 1-Phenyl-(3)-methylpyrazolon-(5) in 70 ml 2n Natronlauge. Nachdem das Gemisch 15 Minuten gestanden und sich auf Zimmertemperatur erwärmt hat,

wird mit Eisessig angesäuert und der braune Farbstoff zur Ausfällung gebracht. Er wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 3,9 g (62,5 % d.Th.). Aus Eisessig, Butylacetat oder Xylol umkristallisiert, erhält man kaffeebraune Nadeln vom Schmp. 234°.

6,006 mg Sbst. 1,85 ml n/50 J₂



(312,34)

Ber. S 10,27

Gef. S 9,87

Literaturverzeichnis

- 1) F.Thoma, Diss. Erlangen 1957
- 2) S.Kroll, Diss. Erlangen 1960
- 3) J.F.Thorpe, J.chem.Soc. London 89, 1455 (1906)
- 4) K.Ziegler, Ber.dtch.chem.Ges. 67, A 139 (1934)
- 5) Houben-Weyl, Analytische Methoden 1953, S. 538
- 6) R.B.Woodward u. R.H.Eastman
J.Amer.chem Soc. 68, 2229 (1946)
- 7) B.R.Baker und M.V.Querry, S.R.Safir u.S. Bernstein
J.org.Chem. 12,164 (1947)
- 8) D. Hurd u. L.L.gershbein,
J.Amer.chem.Soc. 69, 2328 (1947)
- 9) H.Fießelmann, P.Schipprak und L.Zeitler
Chem.Ber. 87, 835; 87, 841 (1954) und 89, 1897 (1947)
- 10) P.Schipprak, Diss. Erlangen 1955
- 11) F. Memmel, Diss.Erlangen 1955
- 12) H.Meckl, Diss. Erlangen 1958
- 13) F.E.Candro, E.T.Hinkel, A.Fassero u. R.L.Shriner
J.Amer.chem.Soc. 59, 230 (1932)
- 14) Gg. Brauer, Hdbch.d.präp.anorg.Chemie S. 502
- 15) R.B.Chase, J.P.Thurstone und J.Walker
J.chem.Soc. London 1951, 3439
- 16) R.O.Clinton und S.C.Laskowski
J.Amer.chem.Soc. 70, 3135 (1948)
- 17) H.Brintzinger, K.Pfannenstiel u. H.Koddebusch
Angew.Chemie 60, 311 (1948)
- 18) R.Ramnaud, Bull.Soc.chim. 1, 1317-41
- 19) W.Kern u. H.Fernow, J.Prakt.Chemie (II),160,296(1943)
- 20) K.H.Büttner, Diplomarbeit Erlangen 1958
- 21) Barnes, Gore, Liddell and Williams
Infra-red Spectroskopie (New-York 1944)
- 22) R.J.Francel, J.Amer.chem.Soc. 74, 1265 (1952)

- 23) Lothrop, Handrick u. Hainer
J.Amer.chem.Soc. 73, 3581 (1951)
- 24) L.J.Bellamy, U.R.-Spektrum u.Chemische Konstitution
S.229
- 25) Colthup, J.opt.Soc.Am. 40, 397 (1956)
- 26) Rasmussen, J.chem.Phys. 16, 712 (1948)
- 27) Randall, Fuson, Fowler u. Dangel
The infra-red Determination of Organic Structures
(New-York 1949)
- 28) O.Dann Ber. 76, 419 (1943)
- 29) H.Habicht, Diss. Erlangen 1958
- 30) M.Schneider, Diss. Erlangen 1960
- 31) W.Schickler, J.pr.(2) 55, 331
- 32) J.Wislicenus, K.Eichert, Liebigs Ann.Chem. 436, 92
- 33) S.Gabriel, G.Eschenbach, Ber.dtsch.chem.Ges. 30,1127 (1897)
- 34) S.R.Best and J.F.Thorpe
J.chem.Soc. London 95, 1903 (1909)
- 35) H.Wolfram, Diss. Erlangen 1952



Lebenslauf

Meine Heimatstadt ist Nürnberg, ich wurde dort am 1. Juli 1930 geboren. Meine Eltern sind der Buchhändler Emil Büttner und seine Ehefrau Berta, geb. Beland.

Im Frühjahr 1937 kam ich in die Volksschule und trat im Herbst 1941 in die erste Klasse des Melancthon-Gymnasiums in Nürnberg ein. Die dritte und vierte Klasse besuchte ich infolge der Kriegssereignisse am Gymnasium Casimirianum in Coburg und absolvierte dann nach meiner Rückkehr an das Melancthon-Gymnasium im Juli 1950.

Das Studium der Chemie begann' ich anschließend an der Technischen Hochschule in München und wechselte zu Beginn des Wintersemesters 1955/56 an die Universität Erlangen. Hier legte ich im Januar 1957 den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung ab.

Während der Ferien war ich häufig als Werkstudent beschäftigt, u.a. im Forschungslaboratorium der Siemens-Schuckertwerke in Erlangen und bei den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen.

Vom Sommersemester 1957 an hatte ich eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen.

